



REC'D 15 AVR. 2005	
INPI	PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 MARS 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE
PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA RÈGLE
17.1. a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Téléphone: 01 53.04.53.04 Télécopie: 01.42.94.86.54

Code de la propriété intellectuelle-livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

DATE DE REMISE DES PIÈCES: N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL: DÉPARTEMENT DE DÉPÔT: DATE DE DÉPÔT:	Pascale LE COUPANEC NONY & ASSOCIES 3 rue de Penthievre 75008 PARIS France
Vos références pour ce dossier: PR76016/S119/CR/WR/s	

1 NATURE DE LA DEMANDE	
Demande de brevet	
2 TITRE DE L'INVENTION	
Procédé utile pour la préparation de benzazépines et dérivés de celles-ci.	
3 DECLARATION DE PRIORITE OU REQUETE DU BENEFICE DE LA DATE DE DEPOT D'UNE DEMANDE ANTERIEURE FRANCAISE	Pays ou organisation Date N°
4-1 DEMANDEUR	
Nom Rue Code postal et ville Pays Nationalité Forme juridique	CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE 3 rue Michel Ange 75794 PARIS France France Etablissement public à caractère scientifique et technologique
4-2 DEMANDEUR	
Nom Rue Code postal et ville Pays Nationalité Forme juridique	ECOLE POLYTECHNIQUE Route de Saclay 91128 PALAISEAU CEDEX France France
5A MANDATAIRE	
Nom Prénom Qualité Cabinet ou Société Rue Code postal et ville N° de téléphone N° de télécopie Courrier électronique	LE COUPANEC Pascale CPI: 98-0402, Pas de pouvoir NONY & ASSOCIES 3 rue de Penthievre 75008 PARIS 01 43 12 84 60 01 43 12 84 70 nony@nony.fr

6 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS		Fichier électronique	Pages	Détails
Texte du brevet		textebrevet.pdf	45	D 33, R 11, AB 1
Dessins		dessins.pdf	1	page 1, figures 1
Désignation d'inventeurs				
7 MODE DE PAIEMENT				
Mode de paiement		Prélèvement du compte courant		
Numéro du compte client		1713		
8 RAPPORT DE RECHERCHE				
Etablissement immédiat				
9 REDEVANCES JOINTES				
	Devise	Taux	Quantité	Montant à payer
062 Dépôt	EURO	0.00	1.00	0.00
063 Rapport de recherche (R.R.)	EURO	320.00	1.00	320.00
068 Revendication à partir de la 11ème	EURO	15.00	18.00	270.00
Total à acquitter	EURO			590.00

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

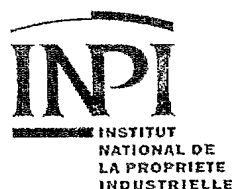
Signé par

Signataire: FR, Cabinet Nony et Autre, F.Tanty

Emetteur du certificat: DE, D-Trust GmbH, D-Trust for EPO 2.0

Fonction

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (Demandeur 1)



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Réception électronique d'une soumission

Il est certifié par la présente qu'une demande de brevet (ou de certificat d'utilité) a été reçue par le biais du dépôt électronique sécurisé de l'INPI. Après réception, un numéro d'enregistrement et une date de réception ont été attribués automatiquement.

Demande de brevet : X

Demande de CU :

DATE DE RECEPTION	2 mars 2004	
TYPE DE DEPOT	INPI (PARIS) - Dépôt électronique	Dépôt en ligne: X
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI	0450416	Dépôt sur support CD:
Vos références pour ce dossier	PR76016/S119/CR/WR/s	

DEMANDEUR

Nom ou dénomination sociale	CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
Nombre de demandeur(s)	2
Pays	FR

TITRE DE L'INVENTION

Procédé utile pour la préparation de benzazépines et dérivés de celles-ci.
--

DOCUMENTS ENVOYES

package-data.xml	Requetefr.PDF	fee-sheet.xml
Design.PDF	ValidLog.PDF	textebrevet.pdf
FR-office-specific-info.xml	application-body.xml	request.xml
dessins.pdf	indication-bio-deposit.xml	

EFFECTUE PAR

Effectué par:	F.Tanty
Date et heure de réception électronique:	2 mars 2004 16:58:25
Empreinte officielle du dépôt	EF:36:C1:9E:2C:92:95:30:CF:F3:8D:0C:9B:CF:5A:A2:F5:70:3B:74

/ INPI PARIS, Section Dépôt /

SIEGE SOCIAL
INSTITUT 26 bis, rue de Saint Petersbourg
NATIONAL DE 75800 PARIS cedex 08
LA PROPRIETE Téléphone : 01 53 04 53 04
INDUSTRIELLE Télécopie : 01 42 93 59 30

La présente invention vise plus particulièrement à proposer une nouvelle voie d'accès à des molécules de type benzazépine.

Les benzazépines et molécules apparentées comme les benzazépinones et benzodiazépines constituent des familles de composés intéressantes pour leurs activités pharmacologiques.

Récemment, il a ainsi été montré que deux dérivés benzazépines N-substituées à savoir le (\pm) -N-[4-(7-chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1benzazépin-1-ylcarbonyl)-3-méthyl phényl]-2-méthylbenzamide (OPC-41061) et le (\pm) -N-[4-(7-chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1benzazépin-1-ylcarbonyl) - phényl]-2-méthylbenzamide (OPC-31260) de la société OTSUKA PHARMACEUTICALS pouvaient agir comme des puissants antagonistes du récepteur V_2 de l'Arginine Vasopressine (AVP) et être donc efficacement utilisés pour le traitement des désordres cardiaques.

Toutefois, les différents modes de synthèse actuellement disponibles pour obtenir ces dérivés benzazépines constituent un obstacle majeur d'une part, pour obtenir ces composés dans des conditions satisfaisantes en terme de rendement et de coût et d'autre part, pour le développement de nouveaux dérivés.

Ainsi, le procédé, représenté en figure 1, qui correspond à la voie de synthèse actuellement utilisée pour obtenir le dérivé OPC-41061, comprend onze étapes consécutives dont certaines impliquant des conditions drastiques non compatibles avec la présence d'un certain nombre de groupements fonctionnels.

La présente invention a précisément pour objet de proposer une nouvelle voie d'accès aux composés de type benzazépine, permettant avantageusement d'une part, la préparation de composés connus dans des conditions satisfaisantes et d'autre part, d'accéder à de nouveaux dérivés de ces composés.

Plus précisément, la présente invention concerne selon un premier de ses aspects un procédé de préparation d'au moins un composé benzazépine de formule générale (IA) :



- R¹ représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor, le brome et l'iode, un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupement $-(CH_2)_m-OR^k$, $-CH(OR^k)(OR^l)$, $-(CH_2)_m-SR^k$, $-(CH_2)_m-S(O)R^k$, $-(CH_2)_m-SO_2R^k$, $-(CH_2)_m-SO_2NR^kR^l$, $-(CH_2)_m-SO_3R^k$, $-(CH_2)_m-NO_2$, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-PO(OR^k)(OR^l)$, $-(CH_2)_m-SiR^kR^lR^m$, $-(CH_2)_m-COOR^k$, $-(CH_2)_m-NCOR^k$, $-(CH_2)_m-NR^kR^l$, avec :

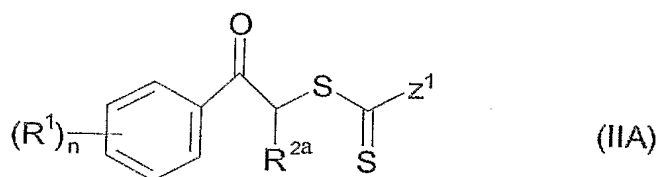
15 avec m désignant un nombre entier supérieur ou égal à 0, notamment allant de 0 à 100,
et en particulier allant de 0 à 20,

20 exemple à 5 ou 6 chaînons.

25 - R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 et R^7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor et le brome, un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupe $-(CH_2)_m-OR^k$, $-CH(OR^k)(OR^l)$, $-(CH_2)_m-SR^k$, $-(CH_2)_m-S(O)R^k$, $-(CH_2)_m-SO_2R^k$, $-(CH_2)_m-SO_2NR^kR^l$, $-(CH_2)_m-SO_3R^k$, $-(CH_2)_m-NO_2$, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-PO(OR^k)(OR^l)$, $-(CH_2)_m-SiR^kR^lR^m$, $-(CH_2)_m-COOR^k$, $-(CH_2)_m-NCOR^k$, $-(CH_2)_m-NR^kR^l$, avec R^k , R^l , R^m et m tels que définis ci-dessus,

ou R^4 , R^5 , R^6 et R^7 forment deux à deux un ou plusieurs cycles(s) hydrocarboné(s) ou hétérocycle(s), avec au moins l'un des groupements R^4 , R^5 , R^6 et R^7 représentant un atome d'hydrogène,

à partir d'au moins un composé de formule générale (IIA)



5

dans laquelle

- Z^1 représente un groupement choisi parmi :

(i) les groupements alkyle, acyle, aryle, aralkyle, alcène ou alcyne, les cycles hydrocarbonés ou les hétérocycles,

10

(ii) un groupement $-OR^a$ ou $-SR^a$ dans lequel R^a est un groupement choisi parmi :

- un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, ou bien une chaîne polymère ;

- un groupement $-CR^bR^cPO(OR^d)(OR^e)$ dans lequel :

15

- R^b et R^c représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle, perfluoroalkyle, un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, ou bien encore un groupement $-NO_2$, $-NCO$, $-CN$, ou un groupement choisi parmi les groupements de type $-R^f$, $-SO_3R^f$, $-OR^f$, $-SR^f$, $-NR^fR^g$, $-COOR^f$, $-O_2CR^f$, $-CONR^fR^g$, $-NR^fCOR^g$, dans lesquels R^f et R^g désignent chacun, de façon indépendante, un groupement alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalcényle, cycloalcynyle, aryle éventuellement condensé à un hétérocycle, alkaryle, arylalkyle, hétéroaryle,

20

- ou bien R^b et R^c forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont rattachés un groupement $C=O$ ou $C=S$ ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle ; et

25

- R^d et R^e représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un radical répondant à une des définitions données ci-dessus pour le groupement R^f ;

- ou bien R^d et R^e forment ensemble une chaîne hydrocarbonée comportant de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un groupement choisi

parmi -O-, -S- et -NR^h-; où R^h répond à l'une des définitions données ci-dessus pour le groupement R^f;

(iii) un groupement -NRⁱR^j, dans lequel :

- Rⁱ et R^j, représentent indépendamment l'un de l'autre un radical choisi parmi un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, ester, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien encore un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle ; ou

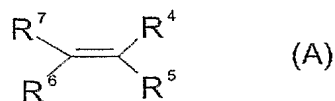
- Rⁱ et R^j forment ensemble une chaîne hydrocarbonée, comportant de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un groupement -O-, -S-, ou -NR^h-, où R^h répond à l'une des définitions données ci-dessus pour le groupement R^f, (ladite chaîne hydrocarbonée formant avantageusement un cycle à 5 chaînons avec l'atome d'azote auquel sont rattachés Rⁱ et R^j),

- R^{2a} représente un groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, en particulier fluor, chlore ou brome, un groupement alkyle, halogénoalkyle, acyle, aryle, arylalkyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupement -(CH₂)_m-OR^k, -CH(OR^k)(OR^l), -(CH₂)_m-SR^k, -(CH₂)_m-S(O)R^k, -(CH₂)_m-SO₂R^k, -(CH₂)_m-SO₂NR^kR^l, -(CH₂)_m-SO₃R^k, -(CH₂)_m-NO₂, -(CH₂)_m-CN, -(CH₂)_m-PO(OR^k)(OR^l), (CH₂)_m-SiR^kR^lR^m, -(CH₂)_m-COOR^k, -(CH₂)_m-NCOR^k, -(CH₂)_m-NR^kR^l, dans lesquels R^k, R^l, R^m et m sont tels que définis ci-dessus et de préférence un atome d'hydrogène,

- R¹ et n sont tels que définis ci-dessus,

comprenant au moins les étapes consistant à :

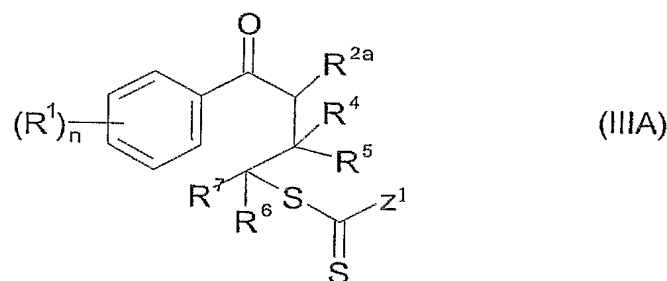
a- faire réagir ledit composé de formule générale (IIA) avec au moins une oléfine de formule générale (A)



dans laquelle :

R⁴, R⁵, R⁶ et R⁷ sont tels que définis ci-dessus, avec au moins l'un des groupements R⁴, R⁵, R⁶ ou R⁷ représentant un atome d'hydrogène,

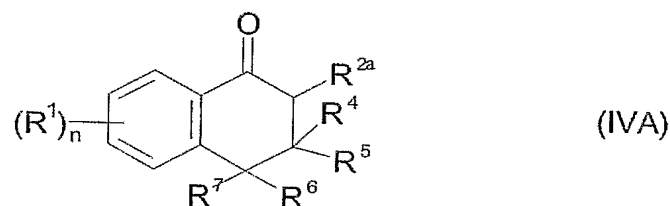
pour obtenir au moins un composé de formule générale (IIIA)



dans laquelle :

R^1 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Z^1 et n sont tels que définis ci-dessus,

- 5 b- cycliser par voie radicalaire ledit composé de formule générale (IIIA) pour obtenir au moins un composé tétralone de formule générale (IVA)

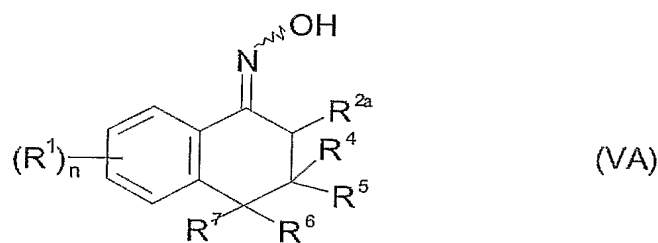


dans laquelle :

R^1 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et n sont tels que définis ci-dessus,

10

- c- transformer ledit composé de formule générale (IVA) en au moins son dérivé oxime de formule générale (VA)



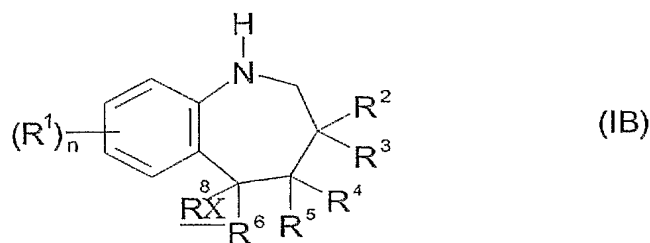
dans laquelle :

- 15 R^1 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et n sont tels que définis ci-dessus,

- d- transformer ledit composé de formule générale (VA) par un réarrangement de Beckmann et réduction(s) consécutive(s) en au moins un composé de formule générale (IA), et

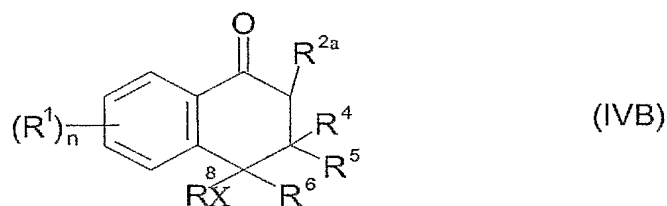
- 20 e- récupérer ledit composé de formule générale (IA).

Selon un autre de ses aspects, l'invention a également pour objet un procédé de préparation d'au moins un composé de formule générale (IB)



dans laquelle :

- 5 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ et n sont tels que définis ci-dessus,
 X représente $O, NR^9, S, S(O), SO_2, SO_2NR^9$ et
 R^8 et R^9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un
groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, alkaryle,
arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne
10 polymère, le cas échéant substitué(e),
ou bien R^8 et R^9 forment ensemble avec l'atome auquel ils sont attachés un hétérocycle,
à partir d'au moins un composé de formule générale (IVB)

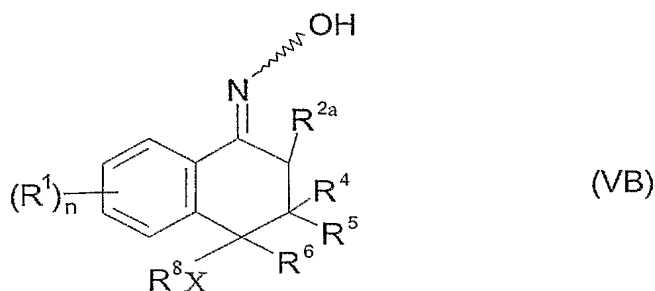


dans laquelle :

- 15 $R^1, R^4, R^5, R^6, R^8, X$ et n sont tels que définis ci-dessus, et
 R^{2a} est tel que défini ci-dessus,

comprenant au moins les étapes consistant à :

a'- transformer ledit composé de formule générale (IVB) en au moins son dérivé
oxime de formule générale (VB)



dans laquelle :

R^1 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , X et n sont tels que définis ci-dessus.

5 b'- transformer ledit composé de formule générale (VB) par réarrangement de Beckmann et réduction(s) consécutive(s) en au moins ledit composé de formule générale (IB), et

c'- récupérer ledit composé de formule générale (IB).

10 Dans l'ensemble de la présente description, on entend couvrir par le terme de groupement "alkyle" un radical hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, pouvant éventuellement inclure un ou plusieurs cycle(s) aliphatique(s) saturé(s). Au sens de l'invention, les groupes alkyles peuvent présenter jusqu'à 25 atomes de carbone, notamment de 1 à 12 atomes de carbone, et en particulier de 1 à 6 atomes de carbone.

15 Parmi les radicaux alkyle envisageables, on peut notamment citer le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, octyle, decyle ou dodecyle.

De façon particulière, un groupe alkyle peut également désigner, au sens de la présente description, un groupe cycloalkyle, c'est-à-dire un radical hydrocarboné saturé cyclique, présentant notamment de 3 à 10 atomes de carbone.

20 Un groupement "alkoxy" désigne quant à lui, au sens de la présente description, un radical -OAlk, où Alk désigne un groupement alkyle tel que défini ci-dessus.

25 Par groupement "halogénoalkyle" au sens de la présente description, on entend un radical alkyle tel que défini précédemment et substitué par au moins un atome d'halogène, où le terme "atome d'halogène" désigne ici, comme dans l'ensemble de la description, un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, notamment un atome de fluor ou de chlore. Les groupements "halogénoalkyle" de l'invention peuvent ainsi être par exemple des groupements "perfluoroalkyle", c'est à dire, au sens de l'invention, des groupements répondant à la formule $-CH_2C_nF_{2n+1}$, où n représente un entier allant de 1 à

30 20.

Par groupement "alcényle", au sens où il est employé dans la présente description, on entend désigner un radical hydrocarboné insaturé, linéaire ou ramifié,

présentant au moins une double liaison $C=C$. Les groupes alcényles de l'invention peuvent présenter de 2 à 25 atomes de carbone, notamment de 2 à 12 atomes de carbone, et en particulier de 2 à 6 atomes de carbone.

De même, on entend par groupe "alcynyle" un radical hydrocarboné insaturé, linéaire ou ramifié et présentant au moins une triple liaison $C\equiv C$. Les groupes alcynyles de l'invention présentent généralement de 2 à 25 atomes de carbone, notamment de 2 à 15 atomes de carbone, et en particulier de 2 à 6 atomes de carbone.

Par groupement "ester" et "acyle" au sens de la présente description, on entend respectivement un groupement $-C(=O)-OB$, et $-C(=O)-B$ où B désigne une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, et comportant de 1 à 25 atomes de carbone, et qui peut notamment être un groupe alkyle, alcényle ou alcynyle tels que définis ci-dessus.

Au sens de la présente description, un radical de type "cycle hydrocarboné" désigne un groupement cyclique saturé, insaturé ou aromatique, notamment de type cycloalkyle, cycloalcényle ou cycloalcynyle, éventuellement substitué, et comportant de 3 à 20 atomes de carbone. Un radical de type "hétérocycle" désigne quant à lui un tel cycle carboné interrompu par au moins un hétéroatome choisi par exemple parmi N, O, S, P et Si, ledit cycle carboné pouvant être saturé ou insaturé.

Un groupement "aryle" désigne quant à lui, au sens de la présente description, un groupe aromatique mono- ou poly-cyclique possédant généralement de 5 à 20 atomes de carbone, et notamment de 6 à 10 atomes de carbone. Ainsi, il peut par exemple s'agir d'un groupe phényle, ou encore 1- ou 2- naphtyle. Selon une variante particulière un groupe "aryle" au sens de l'invention peut intégrer un ou plusieurs hétéroatomes tels que le soufre, l'oxygène, ou l'azote. Dans ce cas particulier, le groupe "aryle" désigne un groupement hétéroaromatique mono- ou polycyclique.

Les groupes "arylalkyles", "aralcényles" et "aralcynyles" au sens de la présente description sont respectivement des chaînes alkyles, alcényles et alcynyles substituées par un groupement aryle tel que défini ci-dessus.

Les différents radicaux peuvent éventuellement être interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes choisis notamment parmi O, S, N, P et Si, ou par des groupes $-(C=O)-$, $-(C=S)-$, $-SO_2-$, $-SO-$, ou amines secondaires ou tertiaires, et ils peuvent être substitués par tout type de groupements non susceptible d'interférer avec la réaction

considérée ou de mener à des réactions parasites entre les composés en présence, et notamment par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi les groupements alkoxycarbonyle ou aryloxy carbonyle (-COOR), carboxy (-COOH), acyloxy (-O₂CR), carbamoyle (-CONR₂), cyano (-CN), alkylcarbonyle, alkylarylcabonyle, arylcarbonyle, arylalkylcarbonyle, phthalimido, maleimido, succinimido, amidino, guanidino, hydroxy (-OH), amino (-NR₂) ou (-NH₂), halogène, perfluoroalkyle (C_nF_{2n+1}), allyle, époxy, alkoxy (-OR), thioalkoxy ou thioaryloxy (-SR), sulfones, phosphonates, un groupement silylé, un atome d'halogène, des groupes présentant un caractère hydrophile ou ionique tels que les sels alcalins d'acides carboxyliques, les sels alcalins d'acides sulfoniques ou phosphoniques, les chaînes polyoxyde d'alkylène (POP, POE), les substituants cationiques (sels d'ammonium quaternaires), R représentant un groupe alkyle ou aryle, ou une chaîne polymère, lesdits substituants pouvant éventuellement être interrompus par des hétéroatomes. Il est des compétences de l'homme du métier de choisir la nature des différents groupements et substituants présents dans les composés mis en œuvre pour éviter toute réaction secondaire indésirable.

Les procédés selon l'invention sont particulièrement intéressants pour préparer des composés benzazépine répondant à la formule générale (IA) ou (IB) dans laquelle $n = 1$, et en particulier dans laquelle R¹ est en position para (par rapport à l'atome d'azote).

Le groupement R¹ peut représenter un atome d'halogène, notamment de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, ou un groupement alcoxy, notamment méthoxy.

Selon une variante de l'invention, le composé benzazépine peut répondre à la formule (IA) ou (IB) dans laquelle R² et R³ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle.

Selon une autre variante de l'invention, le composé benzazépine peut répondre à la formule générale (IA) ou (IB) dans laquelle R² et R³ représentent chacun un atome d'halogène, et notamment de chlore, de fluor ou de brome.

Parmi les composés de formule générale (IIA) qui peuvent être mis en œuvre dans l'étape a- du procédé constituant le premier aspect de l'invention, on peut citer en particulier les composés xanthates, c'est-à-dire dans lesquels Z¹ représente -OR^a et

notamment ceux dans lesquels R^a représente un groupement alkyle en C_1 à C_{12} , et en particulier un groupement éthyle.

En ce qui concerne l'oléfine de formule (A), elle peut être mono- ou disubstituée.

5 Dans le cas d'oléfines disubstituées, il peut s'agir d'oléfines cycliques à l'image par exemple du cyclopentène ou du norbornène, avec dans ce cas soit R^4 et R^7 soit R^6 et R^5 représentant chacun un atome d'hydrogène, ou encore d'oléfines disubstituées terminales, c'est-à-dire avec soit R^4 et R^5 , soit R^7 et R^6 représentant chacun un atome d'hydrogène.

10 Dans ce cas, les benzazépines selon l'invention répondent à la formule générale (IA) ou (IB) dans lesquelles au moins deux des substituants R^4 , R^5 , R^6 et R^7 , et en particulier soit R^4 et R^5 , soit R^7 et R^6 , ou encore soit R^4 et R^7 , soit R^6 et R^5 représentent chacun un atome d'hydrogène.

Selon une variante particulière de l'invention, l'oléfine est monosubstituée.

15 Convienent ainsi tout particulièrement à l'invention, les oléfines de formule (A) dans laquelle R^4 , R^5 et R^6 représentent simultanément un atome d'hydrogène et en particulier celles dans lesquelles R^7 représente un groupement $-XR^8$ tel que défini ci-dessus.

20 Plus particulièrement, les benzazépines selon l'invention répondent à la formule générale (IA) ou (IB) dans lesquelles R^4 , R^5 et R^6 représentent simultanément un atome d'hydrogène.

Le ou les substituant(s) de cette oléfine peuvent être choisis parmi les groupements $-O$ acyles et les groupements de type $-(CH_2)_pCN$, avec p représentant un nombre entier variant de 1 à 10, et en particulier égal à 1.

25 A titre illustratif des oléfines de formule (A) susceptibles d'être mises en œuvre selon l'invention, on peut notamment citer :

- les pivalate de vinyle et cyanure d'allyle.

30 Cette oléfine est généralement mise en présence du composé de formule (IIA) dans l'étape a, dans un rapport molaire au moins égal à 1, notamment supérieur ou égal à 1,5. Généralement, les deux composés sont mis en présence sous une forme soluble dans un solvant organique.

Les étapes a et b sont généralement réalisées par voie radicalaire. En particulier, les composés de formule (IIA) et/ou (IIIA) peuvent subir une activation de

nature photochimique, notamment par exposition à la lumière et/ou chimique, par exemple par décomposition d'un peroxyde, comme le peroxyde de dilauryle ou un composé diazo (décomposition thermique) ou décomposition par autooxydation avec l'oxygène d'un composé organométallique tel que le triéthylborane, le diéthylzinc, un trialkylaluminium.

5 Comme exemple de peroxydes particulièrement adaptés à titre de source de radicaux libres dans le procédé de l'invention, on peut notamment citer le peroxyde de diisobutyryle, peroxyneodécanoate de cumyle, peroxyneodécanoate de tert-amyle, peroxydicarbonate de di(2-éthylhexyle), peroxyneodécanoate de tert-butyle, peroxydicarbonate de dibutyle, peroxydicarbonate de dicétyle, peroxydicarbonate de
10 dimyristyle, peroxyneohéptanoate de tert-butyle, peroxy-pivalate de tert-amyle, peroxyde de didécanoyle, peroxy-2-éthylhexanoate de tert-amyle, peroxyisobutyrate de tert-butyle, 1,4-di(tert-butylperoxycarbo)cyclohexane, peroxyacétate de tert-butyle, peroxybenzoate de tert-butyle, peroxyde de di-tert-amyle, peroxyde de tert-butyle cumyle, le peroxyde de bis-tertiobutyle, le peroxyde de dicumyle, le peroxyde de dilauroyle (DLP) ou le
15 peroxydicarbonate de di(4-tert-butylcyclohexyle).

En particulier, l'étape a peut être effectuée en présence d'une quantité efficace d'au moins un initiateur radicalaire, notamment le peroxyde de dilauroyle.

Quelle que soit sa nature exacte, la source de radicaux libres mise en œuvre selon le procédé de l'invention est utilisée dans des conditions permettant la production de
20 radicaux libres, ce qui est généralement réalisé par activation thermique, c'est à dire en élevant la température du milieu réactionnel, généralement à une température de l'ordre de l'ambiante (environ 20 °C) à 200 °C, notamment de 40 °C à 180 °C, en particulier de 80 °C à 160 °C. La production de radicaux libres peut également être réalisée à basse température, généralement à une température inférieure à l'ambiante, notamment de 10 °C
25 à -78 °C, en utilisant des sources de radicaux libres sensibles au processus d'autooxydation avec l'oxygène. De façon générale, le choix de la source de radicaux libres dépend de la température à laquelle on souhaite réaliser la réaction.

La quantité de la source de radicaux libres à introduire dans le milieu dépend de plusieurs paramètres, notamment de son efficacité, de son mode d'introduction, de la
30 pureté des réactifs, de la concentration du milieu réactionnel, de l'efficacité de l'oléfine comme piège à radicaux. Il est des compétences de l'homme de l'art d'ajuster la quantité de source de radicaux libre à introduire dans le milieu en fonction de ces différents

paramètres. Généralement, l'amorceur est ajouté en plusieurs fois au milieu réactionnel jusqu'à totale consommation du composé de formule générale (IIA) ou (IIIA).

Le solvant mis en œuvre dans l'étape a- et/ou b- est choisi parmi les solvants
5 utilisés classiquement en synthèse radicalaire, comme le 1,2-dichloroéthane, le dichlorométhane, le benzène, le toluène, le trifluorométhylbenzène (trifluorotoluène), le chlorobenzène, l'hexane, le cyclohexane, l'heptane, l'octane, l'acétate d'éthyle, l'alcool tertibutylique, et leurs mélanges.

La réaction est généralement réalisée sous pression atmosphérique, à la
10 température d'ébullition du solvant choisi.

Dans le cas particulier de l'étape b-, la cyclisation radicalaire est en outre généralement réalisée en milieu acide. En quel cas, la réaction peut être effectuée en présence d'une quantité catalytique d'acide, notamment d'acide camphorsulfonique.

15 A l'issue de la réaction, le produit attendu de formule générale (IVA) ou (IVB) peut être isolé ou directement transformé dans le milieu réactionnel en composé de formule générale (VA) ou (VB).

L'étape de formation de l'oxime (VA) ou (VB) peut être réalisée de manière
20 conventionnelle. En particulier, le composé de formule (IVA) ou (IVB) peut être mis en présence avec une quantité efficace de nitrométhane ou d'hydroxylamine, et en particulier de sel d'hydroxylamine comme par exemple de l'hydrochlorure d'hydroxylamine.

De manière générale, l'hydroxylamine est introduite en excès molaire par rapport au composé de formule générale (IVA) ou (IVB), en particulier elle est présente en
25 une quantité d'environ 1,3 équivalent. La réaction de formation de l'oxime de formule (VA) ou (VB) peut se faire dans différents solvants comme par exemple méthanol, éthanol, pyridine, toluène, benzène et leurs mélanges, et en particulier dans l'éthanol.

Dans cette réaction de formation d'oxime, à la solution de composé de formule (IVA) ou (IVB) lorsque du sel d'hydroxylamine est utilisé, peut être ajoutée une base
30 faible, comme par exemple de l'acétate de sodium, de la triéthylamine, NaHCO_3 , Na_2CO_3 et leurs mélanges. Cette base faible peut être présente en une teneur supérieure ou égale à 1

équivalent par rapport au composé de formule (IVA) ou (IVB) et/ou inférieure à 1 équivalent par rapport à l'hydroxylamine.

Le mélange comprenant au moins un composé de formule (IVA) ou (IVB) et d'hydroxylamine peut être chauffé, et en particulier porté à reflux, par exemple pour une
5 durée variant de 30 minutes à 3 heures.

Selon une variante particulière, les procédés de préparation selon l'invention peuvent comprendre une étape de récupération du produit de formule (VA) ou (VB), notamment par recristallisation.

Toutefois, le composé obtenu peut ne pas être purifié et être utilisé tel quel
10 dans l'étape suivante.

Les procédés de préparation selon l'invention comprennent une étape de transformation des composés (VA) ou (VB) par réarrangement de Beckmann, selon un procédé classique, tel que décrit par exemple par Donaruma et Heldt dans Org. React. (NY) 1960, 11, 1. En particulier, le réarrangement de Beckmann peut être effectué en
15 présence d'une quantité efficace d'un réactif tel que, par exemple PCl_5 , HSO_4 concentré, acide formique, SO_2 liquide, HMPA, SOCl_2 , gel de silice, P_5O_5 -acide méthanesulfonique, HCl -acide acétique-anhydride acétique ou acide polyphosphorique (PPA).

Le dérivé PCl_5 s'avère particulièrement avantageux notamment par son efficacité. Il est généralement mis en présence avec l'oxime de formule (VA) ou (VB) en
20 excès molaire, notamment dans un rapport molaire supérieur à 2, en particulier supérieur ou égal à 3, et tout particulièrement allant de 3 à 6.

Le réarrangement de Beckmann peut être effectué dans de nombreux solvants comme par exemple pyridine, acide acétique, phénol, toluène, benzène, éther, méthylamine, cyclohexylamine, morpholine, dioxane, tétrahydrofuranne (THF),
25 chloroforme, dichlorométhane, solution aqueuse d'acide chlorhydrique, et en particulier dans du dichlorométhane.

Selon un mode de réalisation particulier, l'oxime de formule (VA) et (VB) en solution est ajoutée goutte à goutte à la solution de PCl_5 , par exemple à 0 °C et la réaction est poursuivie à température ambiante. A l'issue de la réaction, le mélange réactionnel est
30 neutralisé, par exemple par une solution aqueuse de NaHCO_3 saturée, traité par un solvant organique, comme du CH_2Cl_2 , séché, filtré puis concentré.

Le produit ainsi obtenu peut être utilisé sans autre purification dans l'étape de réduction suivante.

Le produit issu du réarrangement de Beckmann, isolé ou non, peut être réduit par une quantité efficace d'au moins un réducteur métallique, tel que par exemple du magnésium, du zinc ou du fer, et en particulier du zinc.

Ce réducteur métallique est généralement utilisé en excès molaire, et notamment environ 6 équivalents.

Cette réduction peut avoir lieu dans différents solvants comme par exemple l'acide acétique, le méthanol, l'éthanol ou leurs mélanges.

La température à laquelle cette réduction a lieu peut notamment varier de 0 °C à la température d'ébullition du solvant utilisé.

Le produit formé à l'issue de cette réduction peut être utilisé sans autre purification dans une autre étape de réduction, impliquant un traitement par une quantité efficace de réducteur, notamment du BH_3 et en particulier de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, $\text{POCl}_3/\text{NaBH}_4$, $\text{PCl}_5/\text{NaBH}_4$, LiAlH_4 ou hydrure de diisobutylaluminium (DIBAH).

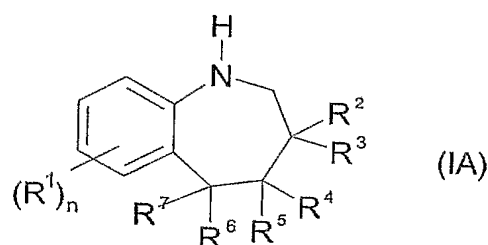
Cette seconde réduction peut être effectuée à reflux du solvant, notamment à reflux du THF.

Ce mode de réduction impliquant les deux types de réductions consécutives conduit à des composés de formule (IA) ou (IB) dans lesquels R^2 et R^3 sont des atomes d'hydrogène.

Selon une autre variante, la réduction peut être effectuée en une étape unique avec une quantité efficace de NaBH_4 , le NaBH_4 est généralement présent en excès molaire par rapport au produit de réarrangement de Beckmann. Dans ce mode de réalisation particulier, le réarrangement de Beckmann et la réduction par NaBH_4 peuvent être effectués séquentiellement dans le même récipient.

Dans le produit de formule (IA) ou (IB) obtenu à l'issue de cette réduction, les groupes R^2 et R^3 sont des atomes de chlore.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a également pour objet des composés de formule générale (IA)



dans laquelle :

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ et n sont tels que définis ci-dessus, et notamment R^7 peut représenter $-XR^8$, XR^8 étant tel que défini ci-dessus.

5 Par exemple, le composé benzazépine peut répondre à la formule (IA) dans laquelle $n = 1$, et en particulier dans laquelle R^1 est en position para.

Selon une variante de l'invention, le composé benzazépine peut répondre à la formule (IA) dans laquelle R^2 et R^3 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle.

10 Selon une autre variante de l'invention, le composé benzazépine peut répondre à la formule générale (IA) dans laquelle R^2 et R^3 représentent chacun un atome de chlore.

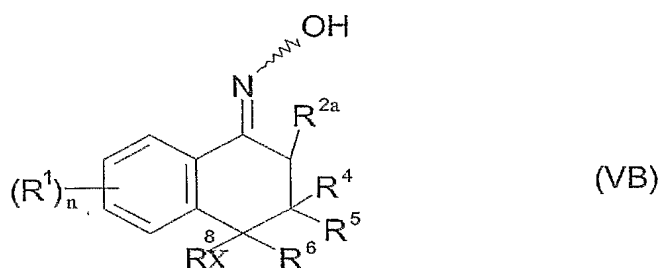
En particulier, le groupement R^7 peut représenter :

- un groupement $-XR^8$ dans lequel X peut représenter un atome d'oxygène et R^8 peut être un groupement acyle comme par exemple $-C(=O)C(CH_3)_3$, ou
- un groupement $-(CH_2)_p CN$ dans lequel p peut représenter un entier allant de 1 à 10, et notamment 1, 2, 3 ou 4.

Parmi les composés de formule (IA) ou (IB) on peut citer :

- le 2,2-diméthyl-propionate de 7-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle,
- 20 - le 2,2-diméthyl-propionate de 7-fluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle,
- le 2,2-diméthyl-propionate de 7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo-azépin-5-yle,
- le (7-fluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yl)-acétonitrile,
- le 2,2-diméthyl-propionate de 3,3,7-trichloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]-azépin-5-yle, et
- 25 - leurs dérivés.

Selon encore un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet les composés de formule générale (VB)



dans laquelle :

5 $R^1, R^{2a}, R^4, R^5, R^6, R^X$ et n sont tels que définis ci-dessus.

Plus particulièrement, ce composé peut être choisi parmi

- le 2,2-diméthyl propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalen-1-yle,

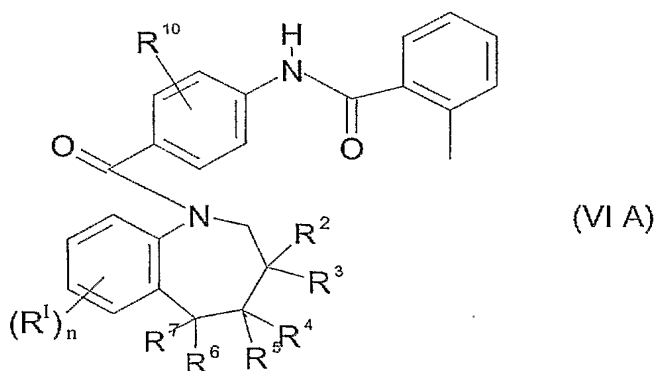
10 - le 2,2 diméthyl propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-fluoro-1,2,3,4-tétrahydronaphtalen-1-yle, et

- le 2,2 diméthyl propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalen-1-yle, et

- leurs dérivés.

15

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de benzazépine de formule générale (VIA) :

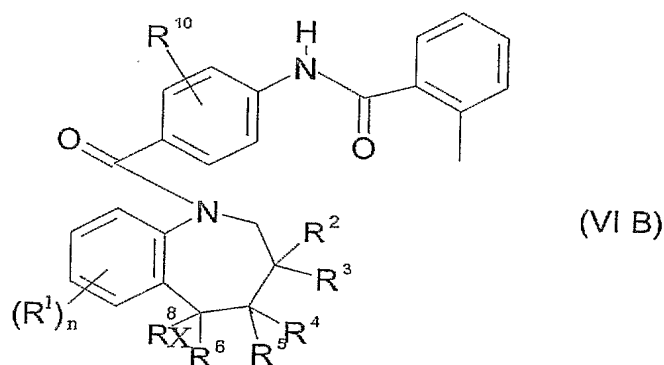


dans laquelle :

20 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ et n sont tels que définis ci-dessus, et

R^{10} représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, acyle, et notamment un groupement méthyle, comprenant au moins la transformation d'un composé de formule générale (IIA) en un composé de formule (IA) selon un procédé conforme à l'invention.

La présente invention a encore pour objet un procédé de préparation de
5 benzazépine de formule générale (VIB) :



dans laquelle :

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X$ et n sont tels que définis ci-dessus, et

10 R^{10} représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, acyle, et notamment un groupement méthyle, comprenant au moins la transformation d'un composé de formule générale (IVB) en un composé de formule (IB), selon un procédé conforme à l'invention.

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif et non limitatif de la
15 présente invention.

Exemples

Préparation des composés de formule générale (IIA)

20 Méthode générale 1 :

A une solution contenant 1 mmol de dérivé halogéné dans l'acétone (2 mL) à 0 °C à l'abri de la lumière et sous argon sont ajoutés, par portions, 1,1 équivalents d'O-éthylxanthate de potassium. La solution est mise sous agitation pendant 1 heure à
25 température ambiante, ensuite, l'acétone est évaporée sous vide et le résidu est repris au

CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par cristallisation.

Exemple 1 : Dithiocarbonate 5-[2-(4-chloro-phényl)-2-oxo-éthyl]-O-éthyle

5

En suivant la méthode générale 1, on prépare une solution de 20 g. (85,6 mmol) de *p*-chloro-bromoacétophénone dans 172 mL d'acétone à 0 °C et 15,1 g. (94,2 mmol) d'*O*-éthylxanthate de potassium sont ajoutés à cette solution. Après cristallisation dans l'eau le produit titre est obtenu avec un rendement de 96 % sous forme de cristaux jaunes (p. f. = 64 – 65 °C). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7,96 (d, 2H, CH arom, $J = 8,4$ Hz), 7,47 (d, 2H, CH arom, $J = 7,5$ Hz), 4,63 (q, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$, $J = 6,9$ Hz), 4,62 (s, 2H, $\text{CO}-\text{CH}_2$), 1,39 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : 213,1 (CS), 194,8 (CO), 140,3 (C-CO), 134,2 (C-Cl), 129,9 (CH arom), 129,1 (CH arom), 70,9 (CO- CH_2), 43,4 (O- CH_2), 13,8 (CH_3).

15

Exemple 2 : Dithiocarbonate 5-[2-(4-fluoro-phényl)-2-oxo-éthyl]-O-éthyle

En suivant la méthode générale 1, on fait une solution de 20 g. (115,5 mmol) de *p*-fluoro- γ -chloroacétophénone dans 232 mL d'acétone à 0° C et 20,4 g. (127,4 mmol) d'*O*-éthylxanthate de potassium sont ajoutés à cette solution. Après recristallisation au CH_2Cl_2 / éther de pétrole, le produit titre est obtenu avec un rendement de 98 % sous forme de cristaux jaunes (p. f. = 58 – 61 °C). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 8,07 (dd, 2H, CH arom, $J = 10$ et 6 Hz), 7,18 (t, 2H, CH arom, $J = 8$ Hz), 4,64 (s, 2H, $\text{CO}-\text{CH}_2$), 4,63 (q, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$, $J = 6$ Hz), 1,4 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,5 MHz) : 213,29 (CS), 190,93 (CO), 167,43 (C-CO), 167,43 ; 164,88 (d, 1C, C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 256$ Hz), 131,32 (CH arom), 131,23 (CH arom), 116,19 (CH arom), 115,97 (CH arom), 70,92 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 43,48 (O- CH_2), 13,73 (CH_3) ; MS (ICP; m/z) : 276 ($\text{MH}^+ + \text{NH}_3$), 259 (MH^+) ; IR (cm^{-1} , CCl_4) : 1688 (C=O), 1233 (C=S), 1052 (S-(S)C-O).

30

Exemple 3 : Dithiocarbonate 5-[2-(4-méthoxy-phényl)-2-oxo-éthyl]-O-éthyle

Préparé selon le protocole décrit dans la traduction Letters, 1997, 38, 1759-1762.

Préparation des produits de formule générale (IIIA)

Méthode générale 2 :

A une solution de 1 mmole de xanthate de formule (IIA) dans du 1,2-dichloroéthane (1 mL) sont ajoutés 2 équivalents de l'oléfine de formule générale (A). La solution est portée à reflux et dégazée sous atmosphère d'argon. Après 15 minutes à reflux, 0,05 mmole de peroxyde de dilauroyle (DLP) est ajoutée au mélange réactionnel et 0,02 mmole toutes les 1,5 heures jusqu'à la consommation totale du produit de départ. Quand la réaction est finie, le solvant est évaporé sous vide et le produit purifié par chromatographie.

Exemple 4 : 2,2-Diméthyl-propionate de 1-éthoxythiocarbonylsulfanyl-4-(4-chloro-phényl)-4-oxo-butyle

En suivant la méthode générale 2, une solution de 5 g. (18 mmol) de xanthate de l'exemple 1 et de 5,38 mL (3,1 g, 36,3 mmol) de pivalate de vinyle dans 18 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux et traitée avec le DLP. Le produit titre est obtenu après chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (95 :5)) avec 97 % de rendement (huile jaune). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,89 (d, 2H, CH arom, $J = 8$ Hz), 7,44 (d, 2H, CH arom, $J = 8$ Hz), 6,71 (t, 1H, CH-S , $J = 8$ Hz), 4,62 (dq, 2H, O-CH_2 , $J = 8$ et 4 Hz), 3,1 (dt, 2H, CO-CH_2 , $J = 7,3$ et 3,2 Hz), 2,41 (m, 2H, CH-CH_2), 1,41 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 8$ Hz), 1,2 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 210,02 (CS), 196,67 (CO), 176,77 (O-CO), 139,75 (C-CO), 134,82 (C-Cl), 129,47 (2C, CH arom), 129,03 (2C, CH arom), 80,21 (CH-S), 70,33 (O-CH_2), 38,9 (C- $(\text{CH}_3)_3$), 34,18 (CO-CH_2), 28,46 (CH-CH_2), 27,01 (3C, $(\text{CH}_3)_3$), 13,73 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; MS (ICP; m/z) : 403 et 405 (MH^+), 301 et 303 ($\text{MH}^+\text{-OPiv}$) ; IR (cm^{-1} , CCl_4) : 1738 (O-C=O), 1692 (C=O), 1229 (C=S), 1050 (S-C).

Exemple 5 : 2,2-Diméthyl-propionate de 1-éthoxythiocarbonylsulfanyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxo-butyle

En suivant la méthode générale 2, une solution de 5 g. (19,3 mmol) de xanthate de l'exemple 2 et de 5,72 mL (4,9 g, 38,7 mmol) de pivalate de vinyle dans 19 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux et traitée avec le DLP. Le produit titre est obtenu après chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (95 :5)) avec 90 % de rendement (huile jaune). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,97 (dd, 2H, CH arom, $J = 8,8$ et $5,2$ Hz), 7,14 (t, 2H, CH arom, $J = 8,2$ Hz), 6,71 (t, 1H, CH-S , $J = 8$ Hz), 4,63 (m, 2H, O-CH_2), 3,1 (dt, 2H, CO-CH_2 , $J = 7,5$ et $2,9$ Hz), 2,40 (m, 2H, CH-CH_2), 1,42 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 8$ Hz), 1,2 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 210,16 (CS), 196,4 (CO), 176,88 (O-CO), 167,2 ; 164,6 (d, 1C, C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 255$ Hz), 116,22 (C-CO), 130,81 (CH arom), 130,72 (CH arom), 116,0 (CH arom), 115,79 (CH arom), 80,36 (CH-S), 70,40 (O-CH $_2$), 45,53 (C-(CH $_3$) $_3$), 34,19 (CO-CH $_2$), 28,61 (CH-CH $_2$), 27,07 (3C, (CH $_3$) $_3$), 13,79 (CH $_2$ -CH $_3$).

Exemple 6 : 2,2-Diméthyl-propionate de 1-éthoxythiocarbonylsulfanyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-butyle

Selon la méthode générale 2, 0,5 g (1,85 mmol) de xanthate de l'exemple 3 et 0,55 mL (2,7 mmol) de pivalate de vinyle sont dissous dans 2 mL de 1,2-dichloroéthane. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (95 :5)) pour donner le produit titre avec 86 % de rendement (huile jaune). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,92 (d, 2H, CH arom, $J = 8,8$ Hz), 6,93 (d, 2H, CH arom, $J = 8,8$ Hz), 6,71 (t, 1H, CH-S , $J = 8$ Hz), 4,65-4,59 (m, 2H, O-CH_2), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 3,08 (dq, 2H, CO-CH_2 , $J = 7,2$ et $4,4$ Hz), 2,42-2,35 (m, 2H, CH-CH_2), 1,41 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 6$ Hz), 1,19 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 210,3 (CS), 196,6 (CO), 176,9 (O-CO), 163,7 (C-CO), 130,9 (C-OMe), 130,4 (CH arom), 113,9 (CH arom), 80,4 (CH-S), 70,4 (O-CH $_2$), 55,6 (OCH_3), 43,5 (C-(CH $_3$) $_3$), 33,9 (CO-CH $_2$), 28,8 (CH-CH $_2$), 27,1 (3C, (CH $_3$) $_3$), 13,8 (CH $_2$ -CH $_3$) ; MS (ICP; m/z) : 416 ($\text{MH}^+ + \text{NH}_3$), 399 (MH^+), 297 ($\text{MH}^+ - \text{OPiv}$) ; IR (cm^{-1} , CCl_4) : 1738 (O-C=O), 1683 (C=O), 1229 (C=S), 1051 (S-(S)C-O).

Exemple 7 : Dithiocarbonate 5-[1-cyanométhyl-4-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-butyl]-O-éthyle

En suivant la méthode générale 2, une solution de 2 g. (7,74 mmol) de xanthate de l'exemple 2 et de 1,25 mL (1,03 g, 15,48 mmol) de cyanure d'allyle dans 8 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux et traitée avec le DLP. Le produit titre est obtenu après chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9 :1)) avec 81 % de rendement (huile jaune). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,98 (dd, 2H, CH arom, $J = 8,4$ et $5,2$ Hz), 7,14 (t, 2H, CH arom, $J = 8,4$ Hz), 4,63 (ddd, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$, $J = 10,2$ et $7,1$ et $1,4$ Hz), 4,01 (dddd, 1H, $\text{CH}-\text{S}$, $J = 15,2$, $5,3$, $5,3$ et $5,3$ Hz), 3,19 (t, 2H, $\text{CO}-\text{CH}_2$, $J = 7,2$ Hz), 2,96 (t, 2H, CH_2-CN), 2,39 (ddt, 1H, $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $J = 10,9$, $7,2$ et $4,3$ Hz), 2,15 (dddd, 1H, $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $J = 18$, $7,2$, $6,8$ et $6,8$ Hz), 1,42 (t, 3H, CH_2-CH_3 , $J = 7$ Hz) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 212,03 (CS), 196,5 (CO), 165,97 (d, 1C, C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 255,2$ Hz), 132,93 (C-CO), 130,7 (d, 2C, CH arom, $^2J_{\text{C-F}} = 13$ Hz), 117,08 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115,9 (d, 2C, CH arom, $^3J_{\text{C-F}} = 22$ Hz), 70,74 ($\text{O}-\text{CH}_2$), 46,24 ($\text{CH}-\text{S}$), 35,42 ($\text{CO}-\text{CH}_2$), 26,72 (CH_2-CN), 24,5 ($\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 13,81 (CH_2-CH_3) ; MS (ICP; m/z) : 342 ($\text{MH}^+ + \text{NH}_3$), 325 (MH^+), 205 ($\text{MH}^+ - \text{SC}(\text{S})\text{OEt}$) ; IR (cm^{-1} , CCl_4) : 2250 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1741 ($\text{C}=\text{O}$), 1236 ($\text{C}=\text{S}$), 1051 ($\text{S}(\text{S})\text{C}-\text{O}$).

Préparation des tétralones de formule (IVA) ou (IVB)

Méthode générale 3 :

Une solution de 1 mmol de composé de formule (IIIA) et de 0,1 mmol d'acide camphorsulphonique (ACS) dans le 1,2-dichloroéthane (10 mL) est portée à reflux et dégazée sous atmosphère d'argon. Après 15 minutes à reflux, 0,2 mmole de DLP est ajoutée au mélange de réactionnel et 0,2 mmole toutes les heures jusqu'à la consommation totale du produit de départ. Quand la réaction est finie, le solvant est évaporé sous vide et le produit purifié par chromatographie.

Exemple 8 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-chloro-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalén-1-yle

En suivant la méthode générale 3, une solution de 3,5 g (8,67 mmol) de composé de l'exemple 4 et de 0,2 g (0,86 mmol) d'ACS dans 87 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux et traitée avec du DLP. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1) et recristallisé à l'éther de pétrole

pour obtenir un solide légèrement jaune (p.f = 76 – 80 °C) avec 84 % de rendement. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 8,0 (d, 1H, CH arom, $J = 8$ Hz), 7,42 (d, 1H, CH arom, $J = 8$ Hz), 7,41 (s, 1H, CH arom), 6,05 (dd, 1H, CH-OPiv , $J = 8$ et 4 Hz), 2,9 (ddd, 1H, CO-CH_2 , $J = 18$, 10 et 4 Hz), 2,69 (ddd, 1H, CO-CH_2 , $J = 20$, 8 et 4 Hz), 2,41 (m, 1H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$), 2,26 (m, 1H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,25 (s, 9H, CH_3) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 195,32 (CO), 177,34 (O-CO), 142,5 (C-CO), 139,94 (C-Cl), 129,92 (C-C-CO), 128,91 (CH arom), 128,64 (CH arom), 127,45 (CH arom), 67,99 (CH-OPiv), 38,66 (C-(CH_3)₃), 34,24 (CO-CH₂), 28,14 (CO-CH₂-CH₂), 27,14 (3C, CH_3) ; MS (ICP; m/z) : 297 et 299 ($\text{MH}^+ + \text{NH}_3$), 281 et 283 (MH^+), 180 et 182 ($\text{MH}^+ \text{-OPiv}$) ; IR (cm^{-1} , CCl_4) : 1733 (O-C=O), 1696 (C=O), 1143 (O-C=O) ; Microanalyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Cl}$: C, 64,17 ; H, 6,103. Trouvée : C, 64,04 ; H, 6,25.

Exemple 9 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-fluoro-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yle

En suivant la méthode générale 3, une solution de 3 g (7,76 mmol) de composé de l'exemple 5 et de 0,18 g (0,77 mmol) d'ACS dans 78 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux et traitée avec du DLP. Le produit titre (huile jaune) est obtenu avec 54 % de rendement après purification par chromatographie sur gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,97 (dd, 1H, CH arom, $J = 8,8$ et 5,2 Hz), 7,12 (m, 2H, CH arom), 6,06 (dd, 1H, CH-OPiv , $J = 8$ et 4 Hz), 2,89 (ddd, 1H, CO-CH_2 , $J = 20$, 8 et 4 Hz), 2,68 (ddd, 1H, CO-CH_2 , $J = 16,8$, 8 et 4 Hz), 2,42 (m, 1H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$), 2,24 (m, 1H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,25 (s, 9H, (CH_3)₃) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,5 MHz) : 195,4 (CO), 176,3 (O-CO), 144,5 (C-F), 130,59 (d, 1C, CH arom, $^3J_{\text{C-F}} = 10,5$ Hz), 116,41 (d, 1C, CH arom, $^2J_{\text{C-F}} = 23$ Hz), 115,94 (C-CO), 115,50 (C-CCO), 114,4 (d, 1C, CH arom, $^2J_{\text{C-F}} = 23$ Hz), 68,62 (CH-OPiv), 39,09 (C-(CH_3)₃), 34,75 (CO-CH₂), 28,7 (CO-CH₂-CH₂), 27,17 (3C, (CH_3)₃).

Exemple 10 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yle

Selon la méthode générale 3, 3 g (7,5 mmol) de composé de l'exemple 6 sont dissous dans 75 mL de 1,2-dichloroéthane et traités avec du DLP. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1) et

recristallisé à l'éthanol pour obtenir un solide jaune (p.f = 80 °C) avec 30 % de rendement. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 8,06 (d, 1H, CH arom, $J = 8$ Hz), 6,96 (dd, 1H, CH arom, $J = 8$ et 4 Hz), 6,89 (d, 1H, CH arom, $J = 4$ Hz), 6,08 (dd, 1H, CH-OPiv , $J = 8$ et 4 Hz), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 2,87 (ddd, 1H, CO-CH_2 , $J = 18$, 9 et 6 Hz), 2,66 (ddd, 1H, CO-CH_2 , $J = 16$, 8 et 4 Hz), 2,45-2,37 (m, 1H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$), 2,29-2,21 (m, 1H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,26 (s, 9H, CH_3) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,5 MHz) : 195,75 (CO), 177,91 (O-CO), 163,99 (C-CO), 143,7 (C-OMe), 129,85 (CH arom), 125,47 (C-C-CO), 114,94 (CH arom), 111,92 (CH arom), 69,13 (CH-OPiv), 55,59 (OCH_3), 39,07 (C-(CH_3)₃), 34,61 (CO-CH_2), 28,77 ($\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$), 27,18 (3C, CH_3) ; MS (ICP; m/z) : 294 ($\text{MH}^+ + \text{NH}_3$), 277 (MH^+), 176 ($\text{MH}^+ - \text{OPiv}$) ; IR (cm^{-1} , CCl_4) : 1731 (O-C=O), 1687 (C=O), 1146 (O-C=O) ; Microanalyse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 69,54 ; H, 7,3. Trouvée : C, 69,07 ; H, 7,27.

Exemple 11 : (7-Fluoro-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yl)-acétonitrile

En suivant la méthode générale 3, une solution de 2 g (6,14 mmol) de composé de l'exemple 7 et de 0,143 g (0,61 mmol) d'ACS dans 61 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux et traitée avec du DLP. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (8:2) et recristallisé à l'éther de pétrole pour obtenir un solide jaune (p.f = 126 - 128 °C) avec 36 % de rendement. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 8,12 (dd, 1H, CH arom, $J = 9$ et 5,8 Hz), 7,1 (dt, 1H, CH arom, $J = 8,2$ et 2,4 Hz), 7,05 (d, 1H, CH arom, $J = 9,6$ Hz), 3,38 (tt, 1H, CH , $J = 11,6$ et 6,1 Hz), 2,75-2,83 (m, 3H, CO-CH_2 et $\text{CH}_2\text{-CN}$), 2,68 (ddd, 1H, $\text{CH}_2\text{-CN}$, $J = 18$, 7,4 et 5 Hz), 2,45 (dddd, 1H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$, $J = 19$, 9,4 et 4,6 Hz), 2,2-2,28 (m, 1H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,5 MHz) : 194,9 (CO), 166,06 (d, 1C, C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 256$ Hz), 146,05 (C-CO), 131,3 (d, 1C, CH arom, $^3J_{\text{C-F}} = 10,9$ Hz), 121,98 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 117,64 (C-CCO), 115,86 (d, 1C, CH arom, $^2J_{\text{C-F}} = 23$ Hz), 114,24 (d, 1C, CH arom, $^2J_{\text{C-F}} = 22$ Hz), 35,14 (CH), 34,95 (CO-CH_2), 27,58 ($\text{CH}_2\text{-CN}$), 22,95 ($\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$) ; MS (ICP; m/z) : 221 ($\text{MH}^+ + \text{NH}_3$), 204 (MH^+) ; IR (cm^{-1} , CCl_4) : 2254 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1693 (C=O), 1250 (C-F) ; Microanalyse calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NOF}$: C, 70,93 ; H, 4,96 ; N, 6,44. Trouvée : C, 70,53 ; H, 5,03 ; N, 6,56.

Préparation des oximes de formule (VA) ou (VB)

Méthode générale 4 :

5 A une solution contenant 1 mmol de tétralone de formule (IVA) ou (IVB) dans l'éthanol (0,75 mL) est ajoutée une autre solution faite de 1,3 équivalents de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ et 1,2 équivalents d'acétate de sodium dans l'eau (0,3 mL). La solution résultante est portée à reflux pendant 2 heures, ensuite, l'éthanol est évaporé sous vide et le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée
10 et concentrée sous vide.

Exemple 12 : 2,2-Diméthyl-propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yle

15 En suivant la méthode générale 4, à une solution de 1,99 g (7,11 mmol) de tétralone de l'exemple 8 dans 5,3 mL d'éthanol est ajoutée une solution de 0,596 g (9,24 mmol) de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ et 1,16 g (8,53 mmol) d'acétate de sodium dans 2,1 mL d'eau. Le mélange est porté à reflux et traité de la façon décrite. Ensuite, le produit titre est
20 recristallisé dans l'éther de pétrole et un solide jaune (p. f. = 110 – 112 °C) est isolé avec un rendement de 96 %. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 9,19 (sl, 1H, OH), 7,86 (d, 1H, CH arom, $J = 8$ Hz), 7,35 (d, 1H, CH arom, $J = 4$ Hz), 7,29 (dd, 1H, CH arom, $J = 8$ et 4 Hz), 5,89 (t, 1H, CH-OPiv, $J = 4$ Hz), 2,93 (t, 2H, C(NOH)-CH₂, $J = 6$ Hz), 2,07 (m, 2H, CH-CH₂), 1,22 (s, 9H, (CH₃)₃) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 178,03 (O-CO), 153,35 (C-NOH), 138,27 (C-C(NOH)), 135,65 (C-Cl), 129,04 (CH arom), 128,87 (C-C-C(NOH)), 128,0 (CH arom), 125,69 (CH arom), 68,99 (CH-OPiv), 39,09 (C-(CH₃)₃), 27,19 (3C, (CH₃)₃), 26,33 (C(NOH)-CH₂), 19,33 (CH-CH₂).

Exemple 13 : 2,2-Diméthyl-propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-fluoro-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yle

30 En suivant la méthode générale 4, à une solution de 1,14 g (4,31 mmol) de tétralone de l'exemple 9 dans 3,2 mL d'éthanol est ajoutée une solution de 0,362 g (5,6 mmol) de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ et 0,425 g (5,17 mmol) d'acétate de sodium dans 1,3 mL d'eau. La
35 réaction est portée à reflux et traitée de la façon décrite. Ensuite, le produit est recristallisé dans l'éther de pétrole et un solide jaune (p. f. = 125 – 128 °C) est isolé avec un rendement

de 92 %. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 9,10 (sl, 1H, OH), 7,92 (dd, 1H, CH arom, $J = 8,8$ et 6 Hz), 7,05 (dt, 1H, CH arom, $J = 8,5$ et 2,5 Hz), 7,02 (dd, 1H, CH arom, $J = 8,2$ et 3 Hz), 5,89 (dd, 1H, CH-OPiv, $J = 7$ et 3,8 Hz), 2,94 (m, 2H, C(NOH)-CH₂), 2,07 (m, 2H, CH-CH₂), 1,23 (s, 9H, CH₃) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,5 MHz) : 178,04 (O-CO), 164,7 ;
 5 162,21 (d, 1C, C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Hz), 153,32 (C(NOH)), 139,2 (d, 1C, CH arom, $^3J_{\text{C-F}} = 8$ Hz), 126,55 (C-C(NOH)), 116,19 (d, 1C, CH arom, $^2J_{\text{C-F}} = 22$ Hz), 114,35 (d, 1C, CH arom, $^2J_{\text{C-F}} = 23$ Hz), 69,13 (CH-OPiv), 39,08 (C-(CH₃)₃), 27,18 (3C, (CH₃)₃), 26,47 (C(NOH)-CH₂), 19,48 (CH-CH₂) ; MS (ICP; m/z) : 297 (MH⁺+NH₃), 280 (MH⁺), 179 (MH⁺-OPiv) ; IR (cm⁻¹, CCl₄) : 3593 (N-OH), 3300 (OH, liaison Hydrogène), 1730 (O-C=O), 1279 (O-C=O).

Exemple 14 : 2,2-Diméthyl-propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yle

15 Selon la méthode générale 4, 0,065 g (1,011 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,127 g (0,933 mmol) d'acétate de sodium sont dissous dans 0,2 mL d'eau. Cette solution est ajoutée a une solution contenant 0,215 g (0,778 mmol) de tétralone de l'exemple 10 dans 0,6 mL d'éthanol et portée à reflux. Après traitement, le produit titre est recristallisé à l'éther de pétrole et on obtient un solide jaune (p. f. = 114 –
 20 115 °C) avec un rendement de 92 %. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 9,34 (sl, 1H, OH), 7,86 (d, 1H, CH arom, $J = 8$ Hz), 6,9 (d, 1H, CH arom, $J = 2$ Hz), 6,87 (dd, 1H, CH arom, $J = 7,8$ et 2,2 Hz), 5,91 (dd, 1H, CH-OPiv, $J = 6$ et 4 Hz), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 2,93 (t, 2H, C(NOH)-CH₂, $J = 6,8$ Hz), 2,04-2,11 (m, 2H, CH-CH₂), 1,22 (s, 9H, (CH₃)₃) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,5 MHz) : 178,13 (O-CO), 160,66 (C-NOH), 153,75 (C-C(NOH)), 138,38 (C-OMe), 125,8 (CH arom), 122,99 (C-C-C(NOH)), 115,38 (CH arom), 112,15 (CH arom), 69,65 (CH-OPiv), 55,44 (OCH₃), 39,09 (C-(CH₃)₃), 27,22 (3C, (CH₃)₃), 26,63 (C(NOH)-CH₂), 19,43 (CH-CH₂) ; MS (ICP; m/z) : 292 (MH⁺), 191 (MH⁺-OPiv) ; IR (cm⁻¹, CCl₄) : 3596 (N-OH), 1727 (O-C=O), 1604 (C=N-OH), 1272 (O-C=O).

30

35

Exemple 15 : {7-Fluoro-4-[(E)-hydroxyimino]-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yl}-acétonitrile

En suivant la méthode générale 4, à une solution de 0,4 g (1,96 mmol) de tétralone de l'exemple 11 dans 0,9 mL d'éthanol est ajoutée une solution de 0,165 g (2,55 mmol) de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ et 0,321 g (2,36 mmol) d'acétate de sodium dans 0,4 mL d'eau. La réaction est portée à reflux et traitée de la façon décrite. Le produit titre est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle / éther de pétrole pour donner un solide jaune (p. f. = 167 – 168 °C) avec un rendement de 78 %. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 9,94 (sl, 1H, OH), 7,97 (dd, 1H, CH arom, $J = 8,8$ et 6 Hz), 6,93-7,0 (m, 2H, CH arom), 3,16-3,22 (m, 1H, CH), 2,96 (dt, 1H, C(NOH)-CH₂, $J = 18,8$ et 5,2 Hz), 2,73 (dtd, 1H, C(NOH)-CH₂, $J = 27, 8,3$ et 2 Hz), 2,58-2,66 (m, 1H, CH₂-CN), 2,05-2,12 (m, 2H, CH-CH₂); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 162,3 (d, 1C, C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Hz), 150,71 (C=NOH), 140,02 (C-C=NOH), 126,8 (C≡N), 126,24 (d, 1C, CH arom, $^3J_{\text{C-F}} = 7,7$ Hz), 117,77 (C-CH), 114,36 (d, 1C, CH arom, $^2J_{\text{C-F}} = 15$ Hz), 113,56 (d, 1C, CH arom, $^2J_{\text{C-F}} = 23$ Hz), 34,73 (CH), 24,8 (C(NOH)-CH₂), 21,93 (CH₂-CN), 19,15 (CH-CH₂); MS (ICP; m/z) : 236 ($\text{MH}^+ + \text{NH}_3$), 219 (MH^+); IR (cm^{-1} , CCl_4) : 3591 (N-OH), 1741 (C=N-OH), 1239 (O-C=O).

Préparation des Benzazépines de formule (IA) ou (IB)

Méthode générale 5 :

Une solution de 1 mmole de l'oxime de formule (VA) ou (VB) dans 10 ml de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte à une autre solution contenant 4 mmoles de PCl_5 dans le dichlorométhane (10 mL) à 0°C. La solution est alors mise sous agitation à température ambiante pendant 2 heures puis est neutralisée avec solution aqueuse de NaHCO_3 , extraite au CH_2Cl_2 , séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée. L'huile ainsi obtenue est solubilisée dans 10 mL d'acide acétique et portée à reflux, après, 6 mmoles de Zn en poudre sont ajoutées lentement dans cette solution et le reflux est maintenu pendant 30 minutes. Le mélange résultant est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle, filtré sur célite, lavé avec solution saturée de NaHCO_3 et concentré sous vide. Le produit obtenu de cette façon est alors solubilisé dans 1,5 mL de THF et ajouté goutte à goutte dans une solution de 2 mmoles de complexe $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ dans 1,5 mL de THF à 0°C. La solution est portée à reflux pendant 30 minutes et laissée refroidir, ensuite elle est traitée avec quelques gouttes d'une solution saturée d'acide citrique, le THF est évaporé, la

phase aqueuse est basifiée avec une solution aqueuse de Na_2CO_3 et extraite au CH_2Cl_2 . Le résidu obtenu est purifié par chromatographie.

5 Exemple 16 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yl ester

En suivant la méthode générale 5, une solution de 1,1 g (3,71 mmol) d'oxime de l'exemple 12 dans 37 mL de CH_2Cl_2 est traitée avec une solution de 3,1 g (14,8 mmol) de PCl_5 dans 37 mL de CH_2Cl_2 . Le résidu ainsi isolé est solubilisé dans 35 mL d'acide acétique puis 1,4 g (21,45 mmol) de Zn sont ajoutés. Une solution de 1,1 (3,71 mmol) du produit ainsi obtenu dans 5,5 mL de THF est réduite avec une solution 1 M de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ dans 5,5 mL de THF selon le procédé général. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1) pour obtenir un solide blanc (p.f = 65 - 66 °C) avec un rendement de 40 % sur les 3 étapes. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,27 (d, 1H, CH arom, $J = 2,4$ Hz), 7,02 (dd, 1H, CH arom, $J = 8,4$ et 2,4 Hz), 6,64 (d, 1H, CH arom, $J = 8,8$ Hz), 5,84 (d, 1H, CH-O^{Piv} , $J = 8$ Hz), 3,83 (sl, 1H, NH), 3,25 (dt, 1H, NH-CH_2 , $J = 13,2$ et 4,2 Hz), 2,93 (ddd, 1H, NH-CH_2 , $J = 13,2$, 9,6 et 3,2 Hz), 1,8-2,0 (m, 4H, NH-CH_2 et $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,27 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 177,35 (O-CO), 147,5 (C-Cl), 131,54 (C-NH), 128,14 (CH arom), 127,74 (CH arom), 125,23 (C-CN), 120,75 (CH arom), 73,72 (CH-O^{Piv}), 47,53 (NH-CH₂), 41,7 (C-(CH₃)₃), 31,3 (CH-CH₂), 27,31 (3C, (CH₃)₃), 27,0 (NH-CH₂-CH₂) ; MS (ICP; m/z) : 282 et 284 (MH^+), 181 et 184 ($\text{MH}^+\text{-O}^{\text{Piv}}$) ; IR (cm^{-1} , CCl_4) : 3386 (NH), 1729 (O-C=O), 1151 (O-C=O) ; Microanalyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl}$: C, 63,94 ; H, 7,15. Trouvée : C, 63,75 ; H, 7,15.

25 Exemple 17 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-fluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle

En suivant la méthode générale 5, une solution de 0,956 g (3,42 mmol) d'oxime de l'exemple 13 dans 34 mL de CH_2Cl_2 est traitée avec une solution de 2,85 g (13,6 mmol) de PCl_5 dans 34 mL de CH_2Cl_2 . Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 34 mL d'acide acétique et 1,34 g (20,5 mmol) de Zn sont ajoutés. Une solution de 0,875 g (3,13 mmol) de produit ainsi obtenu dans 4,7 mL de THF est réduite avec une solution 1 M de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ dans 4,7 mL de THF selon le procédé général. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1) pour obtenir un

solide blanc (p.f = 58 - 60 °C) avec un rendement de 61 % sur les 3 étapes. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,05 (dd, 1H, CH arom, $J = 9,4$ et 3 Hz), 6,78 (td, 1H, CH arom, $J = 8,3$ et 3,1 Hz), 6,68 (dd, 1H, CH arom, $J = 8,4$ et 4,8 Hz), 5,84 (d, 1H, CH-OPiv , $J = 10$ Hz), 3,58 (sl, 1H, NH), 3,26 (dt, 1H, NH-CH_2 , $J = 13,2$ et 4,2 Hz), 2,79 (td, 1H, NH-CH_2 , $J = 11,7$ et 2,8 Hz), 1,7-2,0 (m, 4H, CH-CH_2 et $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,26 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,5 MHz) : 177,2 (O-CO), 157,7 (d, 1C, C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 236$ Hz), 144,4 (C-NH), 133,19 (C-CH), 120,94 (d, 1C, CH arom, $^2J_{\text{C-F}} = 7$ Hz), 114,06 (d, 1C, CH arom, $^2J_{\text{C-F}} = 7$ Hz), 113,71 (d, 1C, CH arom, $^3J_{\text{C-F}} = 24$ Hz), 73,57 (CH-OPiv), 47,57 (NH-CH_2), 39,04 (C- $(\text{CH}_3)_3$), 32,03 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 27,52 (CH-CH_2), 27,31 (3C, $(\text{CH}_3)_3$) ; MS (ICP; m/z) : 266 (MH^+), 165 ($\text{MH}^+\text{-OPiv}$) ; IR (cm^{-1} , CCl_4) : 3385 (NH), 1729 (O-C=O), 1152 (O-C=O) ; Microanalyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{F}$: C, 67,9 ; H, 7,6. Trouvée : C, 67,93 ; H, 7,62.

Exemple 18 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[*b*]azépin-5-yle

Selon la méthode générale 5, une solution de 0,1 g (0,343 mmol) d'oxime de l'exemple 14 dans 3,4 mL de CH_2Cl_2 est traitée, dans un premier temps, avec 0,286 g (1,37 mmol) de PCl_5 dans le dichlorométhane (3,4 mL). Deuxièmement, le brut la réaction ainsi obtenu est solubilisé dans l'acide acétique (3,4 mL) et 0,135 g (2,05 mmol) de Zn en poudre sont ajoutés. Finalement, l'amide est réduite avec 0,68 mL (0,68 mol) de solution 1 M de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ dans 1 mL de THF. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1) pour obtenir une huile jaune avec un rendement de 21 % sur les 3 étapes. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 6,93 (d, 1H, CH arom, $J = 2,4$ Hz), 6,66-6,7 (m, 2H, CH arom), 5,87 (d, 1H, CH-OPiv , $J = 9,2$ Hz), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,24 (dt, 1H, NH-CH_2 , $J = 12,8$ et 4,2 Hz), 2,78 (td, 1H, NH-CH_2 , $J = 11,7$ et 2,8 Hz), 1,75-2,0 (m, 4H, CH-CH_2 et $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,28 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 189,11 (O-CO), 141,93 (C-OMe), 134,04 (C-NH), 130,24 (C-CH), 120,99 (CH arom), 112,97 (CH arom), 112,49 (CH arom), 74,06 (CH-OPiv), 55,57 (OCH_3), 48,23 (NH-CH_2), 39,1 (C- $(\text{CH}_3)_3$), 32,33 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 27,73 (CH-CH_2), 27,38 (3C, $(\text{CH}_3)_3$) ; MS (ICP; m/z) : 278 (MH^+), 177 ($\text{MH}^+\text{-OPiv}$) ; IR (cm^{-1} , CCl_4) : 3450 (NH), 1727 (O-C=O), 1156 (O-C=O).

Exemple 19 : (7-Fluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yl)-acétonitrile

En suivant la méthode générale 5, une solution de 0,25 g (1,14 mmol) d'oxime de l'exemple 15 dans 12 mL de CH₂Cl₂ est traitée avec une solution de 0,954 g (4,58 mmol) de PCl₅ dans 12 mL de CH₂Cl₂. Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 12 mL d'acide acétique et 0,45 g (6,87 mmol) de Zn sont ajoutés. Une solution de 0,25 g (1,14 mmol) de produit ainsi obtenu dans 2 mL de THF est réduite avec 2,3 mL (2,3 mmol) de solution 1 M de BH₃·THF dans 2 mL de THF selon le procédé général. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1) pour obtenir un solide blanc (p.f = 74 - 75 °C) avec un rendement de 39 % sur les 3 étapes. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 6,84 (dd, 1H, CH arom, J = 9,2 et 2,4 Hz), 6,78 (td, 1H, CH arom, J = 8,2 et 3 Hz), 6,67 (dd, 1H, CH arom, J = 8,4 et 4,8), 3,59 (sl, 1H, NH), 3,19-3,29 (m, 2H, CH et NH-CH₂), 3,0 (dd, 1H, CH₂-CN, J = 16,6 et 8,6 Hz), 2,81 (dd, 1H, CH₂-CN, J = 16,6 et 7,4 Hz), 2,72 (ddd, 1H, NH-CH₂, J = 12,6, 10,8 et 2 Hz), 2,05-2,1 (m, 1H, NH-CH₂-CH₂), 1,84-1,95 (m, 1H, NH-CH₂-CH₂), 1,71-1,79 (m, 2H, CH-CH₂) ; RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 157,78 (d, 1C, C-F, ¹J_{C-F} = 241 Hz), 145,67 (C-NH), 134,36 (d, 1C, CH arom, ³J_{C-F} = 6 Hz), 121,75 (C≡N), 119,17 (C-CH), 116,66 (d, 1C, CH arom, ²J_{C-F} = 22,1 Hz), 114,25 (d, 1C, CH arom, 2JC-F = 19,1 Hz), 48,97 (NH-CH₂), 42,49 (CH), 29,94 (CH₂-CN), 26,11 (NH-CH₂-CH₂), 19,12 (CH-CH₂) ; MS (ICP; m/z) : 206 (MH⁺) ; IR (cm⁻¹, CCl₄) : 3384 (NH), 2246 (C≡N), 1253 (O-C=O) ; Microanalyse calculée pour C₁₂H₁₃N₂F : C, 70,57 ; H, 6,42. Trouvée : C, 70,42 ; H, 6,55.

Exemple 20 : 2,2-Diméthyl-propionate de 3,3,7-trichloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle

A une solution de 0,28 g (1,35 mmol) de PCl₅ dans 1,5 mL de CH₂Cl₂ à 0 °C est ajouté, goutte à goutte, une solution de 0,1 g (0,338 mmol) d'oxime de l'exemple 12 dans le même solvant. La réaction est alors mise sous agitation à température ambiante jusqu'à la disparition du produit de départ. Ensuite, la réaction est refroidie à 0 °C et une suspension de 0,128 g (3,38 mmol) de NaBH₄ dans 0,3 mL d'éthanol est ajoutée doucement dans le milieu réactionnel. L'agitation est maintenue à 0 °C jusqu'à la fin de la réaction. Finalement, le mélange réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate

d'éthyle (95 : 5) pour fournir un solide blanc (p. f. = 103 -104 °C) avec un rendement de 48 % sur les 2 étapes. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,21 (d, 1H, CH arom, $J = 2$ Hz), 7,10 (d, 1H, CH arom, $J = 8,8$ et 2,4 Hz), 6,72 (d, 1H, CH arom, $J = 8,4$ Hz), 6,03 (t, 1H, CH-OPiv , $J = 5,6$ Hz), 4,22 (sl, 1H, NH), 3,75 (dd, 1H, CH-CH_2 , $J = 14,8$ et 6,8 Hz), 3,57 (d, 1H, CH-CH_2 , $J = 14$ Hz), 3,86 (d, 2H, NH-CH_2 , $J = 4$ Hz), 1,29 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$) ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 177,0 (O-CO), 145,21 (C-Cl), 142,32 (C-NH), 128,52 (CH arom), 128,23 (CH arom), 126,62 (C-CH), 120,98 (CH arom), 88,36 (CCl_2), 69,19 (CH-OPiv), 61,65 (CH-CH_2), 50,08 (NH-CH_2), 38,97 ($\text{C-(CH}_3)_3$), 27,27 (3C, $(\text{CH}_3)_3$) ; MS (ICP; m/z) : 350 et 352 (MH^+), 248 et 250 ($\text{MH}^+ - \text{OPiv}$) ; IR (cm^{-1} , CCl_4) : 3446 (NH), 1735 (O-C=O), 1139 (O-C=O) ; Microanalyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl}_3$: C, 51,38 ; H, 5,17. Trouvée : C, 51,31 ; H, 5,16.

Méthode générale 6 :

15

Une solution contenant X mmol d'amine et 4 X mmol de triéthylamine, dissous dans le dichlorométhane (5 mL / mmol), est agité à 0 °C dans un bain d'eau glacée. A cette solution sont ajoutés goutte à goutte 3 X mmol de chlorure d'acide dissous dans 5 mL / mmol de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est laissé à 0 °C pendant 15 minutes, puis on le laisse revenir à température ambiante. Quand le produit de départ est entièrement consommé (à peu près 1 heure), on basifie la réaction en ajoutant quelques gouttes de solution saturée de Na_2CO_3 saturée et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. La solution est séchée, filtrée, concentrée sous vide et purifiée par chromatographie sur gel de silice.

25

Exemple 21 : 2,2-Dimethyl-propionic acid 7-chloro-1-(2-methyl-4-nitro-benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl ester

En suivant la méthode générale 6, on ajoute une solution de 0,212 g (1,06 mmol) de chlorure de 2-méthyl-4-nitrobenzoyle dans 2 mL de dichlorométhane dans une solution de 0,1 g (0,35 mmol) du composé de l'exemple 16 et de 2 mL (0,143 g, 1,41 mmol) de triéthylamine dans 0,1 mL de dichlorométhane. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9 : 1) pour donner un solide blanc (p. f. = 58 - 60 °C) avec un rendement de 98 %. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,92 (d, 1H, CH arom, $J = 2$ Hz), 7,77 (dd, 1H, CH arom, $J = 8,2$ et 2,2 Hz),

35

7,15 (d, 1H, *CH* arom, $J = 8,4$), 7,14 (s, 1H, *CH* arom), 6,85 (dd, 1H, *CH* arom, $J = 8$ et 2,4 Hz), 6,51 (d, 1H, *CH* arom, $J = 8,4$ Hz), 5,95 (dd, 1H, *CH*-OPiv, $J = 5,6$ et 2,6 Hz), 4,74 (dt, 1H, N-*CH*₂, $J = 14$ et 4,1 Hz), 2,81 (ddd, 1H, N-*CH*₂, $J = 12$, 10,1 et 2,1 Hz), 2,49 (s, 3H, Ar-*CH*₃), 2,09-2,19 (m, 2H, N-*CH*₂-*CH*₂), 1,67-1,82 (m, 2H, *CH*-*CH*₂), 1,29 (s, 9H, *CH*₃) ; RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 177,2 (O-CO), 167,9 (N-CO), 147,7 (C-NO₂), 141,8 (C-NH), 140,2 (C-CO), 137,64 (C-Cl), 137,4 (C-CH), 134,28 (C-CH₃), 128,88 (CH arom), 128,0 (CH arom), 127,59 (CH arom), 125,26 (CH arom), 124,65 (CH arom), 121,0 (CH arom), 71,83 (CH-OPiv), 46,6 (N-CH₂), 39,14 (C-(CH₃)₃), 32,02 (N-CH₂-CH₂), 27,33 (3C, (CH₃)₃), 25,4 (CH-CH₂), 20,23 (Ar-CH₃) ; MS (ICP; m/z) : 463 et 465 (MH⁺+NH₃), 446 et 448 (MH⁺), 342 et 344 (MH⁺-OPiv) ; IR (cm⁻¹, CCl₄) : 1735 (O-C=O), 1659 (N-C=O), 1529 (NO₂), 1139 (O-C=O).

Exemple 22 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-fluoro-1-(2-méthyl-4-nitro-benzoyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yle

En suivant la méthode générale 6, on traite une solution de 0,05 g (0,18 mmol) de benzazépine de l'exemple 17 et de 0,1 mL (0,076 g, 0,75 mmol) de triéthylamine dans 1 mL de dichlorométhane avec 0,112 g (0,565 mmol) de chlorure de 2-méthyl-4-nitrobenzoyle. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9 : 1) pour donner une huile jaune avec un rendement de 97 %. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 7,98 (d, 1H, *CH* arom, $J = 2,4$ Hz), 7,82 (dd, 1H, *CH* arom, $J = 8,6$ et 2,6 Hz), 7,22 (d, 1H, *CH* arom, $J = 8,8$), 6,94 (d, 1H, *CH* arom, $J = 8,8$ Hz), 6,63 (d, 1H, *CH* arom, $J = 5,2$ Hz), 6,63 (s, 1H, *CH* arom), 6,03 (dd, 1H, *CH*-OPiv, $J = 11,4$ et 3 Hz), 4,81 (dt, 1H, N-*CH*₂, $J = 13,6$ et 4,2 Hz), 2,88 (td, 1H, N-*CH*₂, $J = 12,1$ et 2 Hz), 2,56 (s, 3H, Ar-*CH*₃), 2,16-2,25 (m, 2H, N-*CH*₂-*CH*₂), 1,75-1,9 (m, 2H, *CH*-*CH*₂), 1,36 (s, 9H, *CH*₃) ; RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 177,2 (O-CO), 168,04 (N-CO), 162,04 (d, 1C, C-F, $^1J_{C-F} = 248$ Hz), 147,7 (C-NO₂), 142,05 (C-N), 137,58 (C-CO), 134,85 (C-CH), 129,38 (d, 1C, *CH* arom, $^2J_{C-F} = 10,5$ Hz), 127,54 (d, 1C, *CH* arom), 125,22 (d, 1C, *CH* arom, $^2J_{C-F} = 4,2$ Hz), 120,9 (CH arom), 120,2 (CH arom), 114,84 (C-CH₃), 111,63 (d, 1C, *CH* arom, $^3J_{C-F} = 28$ Hz), 71,99 (CH-OPiv), 46,63 (N-CH₂), 39,06 (C-(CH₃)₃), 32,15 (N-CH₂-CH₂), 27,33 (3C, (CH₃)₃), 25,48 (CH-CH₂), 19,89 (Ar-CH₃) ; MS (ICP; m/z) : 446 (MH⁺+NH₃), 429 (MH⁺), 326 (MH⁺-OPiv) ; IR (cm⁻¹, CCl₄) : 1735 (O-C=O), 1659 (N-C=O), 1529 (NO₂), 1346 (NO₂), 1139 (O-C=O).

Exemple 23 : 2,2-Diméthyl-propionate de 1-(4-amino-2-méthyl-benzoyl)-7-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yle

A une solution de 0,15 g (0,337 mmol) du composé de l'exemple 21 dans 0,6 mL d'éthanol et 0,2 mL d'HCl concentré à reflux sont ajoutés 0,32 g (1,68 mmol) de SnCl₂. La réaction est chauffée à cette température jusqu'à la consommation totale du produit de départ (1h 30). Ensuite, la réaction est laissée revenir à température ambiante, la solution est basifiée par l'addition d'une solution saturée de Na₂CO₃, extraite à l'acétate d'éthyle, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (4:1) pour fournir des cristaux blancs (p. f. = 185 -186 °C) avec un rendement de 82 %. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 7,22 (s, 1H, CH arom), 6,93 (d, 1H, CH arom, J = 8 Hz), 6,73 (d, 1H, CH arom, J = 8), 6,56 (d, 1H, CH arom, J = 8 Hz), 6,4-6,46 (m, 2H, CH arom), 6,22 (d, 1H, CH arom, J = 8 Hz), 6,02 (d, 1H, CH-OPiv, J = 7,4 Hz), 4,84 (d, 1H, N-CH₂, J = 8,4 Hz), 3,7 (sl, 2H, NH), 3,78 (t, 1H, N-CH₂, J = 12 Hz), 2,37 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,05-2,21 (m, 2H, N-CH₂-CH₂), 1,68-1,77 (m, 2H, CH-CH₂), 1,35 (s, 9H, CH₃) ; RMN ¹³C (CDCl₃, 100,5 MHz) : 177,07 (O-CO), 170,4 (N-CO), 147,14 (C-CO), 139,34 (C-NCO), 137,75 (C-Cl), 132,65 (C-NH₂), 129,58 (CH arom), 128,71 (CH arom), 127,75 (CH arom), 125,57 (C-CH), 124,22 (CH arom), 116,62 (CH arom), 114,32 (C-CH₃), 111,88 (CH arom), 72,1 (CH-OPiv), 46,18 (N-CH₂), 39,05 (C-(CH₃)₃), 32,05 (N-CH₂-CH₂), 27,32 (3C, (CH₃)₃), 25,56 (CH-CH₂), 20,1 (Ar-CH₃) ; MS (ICP; m/z) : 433 et 435 (MH⁺+NH₃), 416 et 418 (MH⁺), 312 et 314 (MH⁺-OPiv) ; IR (cm⁻¹, CCl₄) : 3400 (NH₂), 1734 (O-C=O), 1651 (N-C=O), 1142 (O-C=O).

Exemple 24 : 2,2-Diméthyl-propionate de 1-(4-amino-2-méthyl-benzoyl)-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yle

A une solution de 0,054 g (0,130 mmol) du composé de l'exemple 22 dans 0,3 mL d'éthanol et 0,1 mL d'HCl concentré à reflux sont ajoutés 0,124 g (0,654 mmol) de SnCl₂. La réaction est chauffée à cette température jusqu'à la consommation totale du produit de départ (1h 30). Ensuite, la réaction est laissée revenir à température ambiante, la solution est basifiée par l'addition d'une solution saturée de Na₂CO₃, extraite à l'acétate d'éthyle, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (4:1) pour fournir une huile incolore avec un rendement de 78 %. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) :

6,95 (d, 1H, *CH* arom, $J = 9,6$ Hz), 6,73 (d, 1H, *CH* arom, $J = 8$ Hz), 6,56-6,66 (m, 2H, *CH* arom), 6,39 (s, 1H, *CH* arom), 6,20 (d, 1H, *CH* arom, $J = 8,4$ Hz), 6,03 (d, 1H, *CH*-OPiv, $J = 10,4$ Hz), 4,84 (d, 1H, N-*CH*₂, $J = 13,6$ Hz), 3,71 (sl, 2H, *NH*₂), 2,77 (t, 1H, N-*CH*₂, $J = 12,2$ Hz), 2,36 (s, 3H, Ar-*CH*₃), 2,13-2,15 (m, 2H, N-*CH*₂-*CH*₂), 1,69-1,84 (m, 2H, *CH*-*CH*₂), 1,34 (s, 9H, *CH*₃) ; RMN ¹³C (CDCl₃, 100,5 MHz) : 177,1 (O-CO), 170,53 (N-CO), 161,26 (d, 1C, C-F, $^1J_{C-F} = 247$ Hz), 150,33 (C-CO), 147,0 (*CH* arom), 140,08 (C-NCO), 137,62 (C-CH), 129,93 (C-NH₂), 128,46 (*CH* arom), 116,5 (d, 1C, *CH* arom, $^2J_{C-F} = 12,6$ Hz), 114,44 (d, 1C, *CH* arom, $^2J_{C-F} = 6,03$ Hz), 112,17 (C-CH), 111,12 (C-CH₃), 110,74 (d, 1C, *CH* arom, $^3J_{C-F} = 26$ Hz), 72,24 (*CH*-OPiv), 46,19 (N-*CH*₂), 39,04 (C-(CH₃)₃), 32,17 (N-*CH*₂-*CH*₂), 27,32 (3C, (CH₃)₃), 25,69 (*CH*-*CH*₂), 19,34 (Ar-*CH*₃) ; MS (ICP; m/z) : 399 (MH⁺), 298 (MH⁺-OPiv) ; IR (cm⁻¹, CCl₄) : 3487 et 3399 (NH₂), 1734 (O-C=O), 1649 (N-C=O), 1148 (O-C=O).

Exemple 25 : Tolvaptan

En suivant la méthode générale 6, on traite une solution de 0,05 g (0,12 mmol) du composé de l'exemple 23 et de 0,07 mL (0,048 g, 0,48 mmol) de triéthylamine dans 1 mL de dichlorométhane avec 0,046 g (0,301 mmol) de chlorure de 2-méthylbenzoyle. Ensuite, le brut de la réaction d'acylation est dissous dans 1,5 mL d'éthanol et 2 mL d'une solution de NaOH 2N sont ajoutés dans le milieu réactionnel. La solution résultante est chauffée à 50 °C pendant 2 heures. Après avoir laisser refroidir la réaction, quelques millilitres d'eau sont ajoutés et le produit précipite. Les cristaux sont essorés, lavés à l'eau froide et recristallisés au méthanol / éther pour conduire au Tolvaptan avec un rendement de 85 % sur les 2 étapes. Les caractéristiques spectroscopiques de ce produit correspondent à celles rapportées dans la littérature.

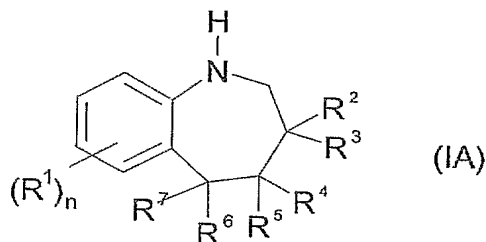
Exemple 26 : Fluoro-Tolvaptan

En suivant la méthode générale 6, on traite une solution de 0,04 g (0,10 mmol) du composé de l'exemple 24 et de 0,05 mL (0,04 g, 0,40 mmol) de triéthylamine dans 1 mL de dichlorométhane avec 0,046 g (0,301 mmol) de chlorure de 2-méthylbenzoyle. Ensuite, le brut de la réaction d'acylation est dissout dans 1 mL d'éthanol et 1,5 mL d'une solution de NaOH 2N sont ajoutés dans le milieu réactionnelle. La solution résultante est chauffée à 50 °C pendant 2 heures. Après avoir laisser refroidir la réaction, quelques

millilitres d'eau sont ajoutés et le produit précipite. Les cristaux sont essorés, lavés à l'eau froide et recristallisés au méthanol / éther éthylique pour donner le produit titre (solide blanc) avec un rendement quantitatif sur les 2 étapes.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'au moins un composé benzazépine de formule générale (IA)



5 dans laquelle :

- R¹ représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor, le brome et l'iode, un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupement $-(CH_2)_m-OR^k$, $-CH(OR^k)(OR^l)$, $-(CH_2)_m-SR^k$, $-(CH_2)_m-S(O)R^k$, $-(CH_2)_m-SO_2R^k$, $-(CH_2)_m-SO_2NR^kR^l$, $-(CH_2)_m-SO_3R^k$, $-(CH_2)_m-NO_2$, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-PO(OR^k)(OR^l)$, $-(CH_2)_m-SiR^kR^lR^m$, $-(CH_2)_m-COOR^k$, $-(CH_2)_m-NCOR^k$, $-(CH_2)_m-NR^kR^l$, avec :

R^k, R^l et R^m désignant chacun de façon indépendante un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, halogénoalkyle, acyle, aryle, alcényle, arylalcényle, alcynyle, arylalcynyle, aralkyle, alkaryle, un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, ou bien R^k et R^l forment ensemble avec l'atome auquel ils sont rattachés, un hétérocycle,

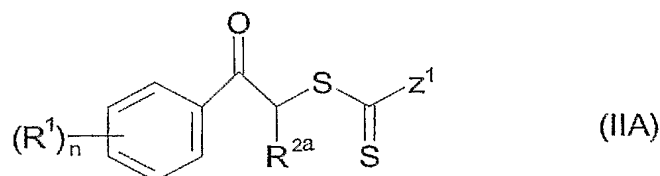
avec m désignant un nombre entier supérieur ou égal à 0,

- n représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3 et 4, avec lorsque n est supérieure ou égal à 2, les groupements R¹ correspondants pouvant être identiques ou différents, et le cas échéant pouvant former ensemble un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle,
- R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ et R⁷ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor et le brome, un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupe $-(CH_2)_m-OR^k$, $-CH(OR^k)(OR^l)$, $-(CH_2)_m-SR^k$, $-(CH_2)_m-S(O)R^k$, $-(CH_2)_m-SO_2R^k$, $-(CH_2)_m-SO_2NR^kR^l$, $-(CH_2)_m-SO_3R^k$, $-(CH_2)_m-NO_2$, $-(CH_2)_m-$

CN, $-(CH_2)_m-PO(OR^k)(OR^l)$, $-(CH_2)_m-SiR^kR^lR^m$, $-(CH_2)_m-COOR^k$, $-(CH_2)_m-NCOR^k$, $-(CH_2)_m-NR^kR^l$, avec R^k , R^l , R^m et m tels que définis ci-dessus,

ou R^4 , R^5 , R^6 et R^7 forment deux à deux un ou plusieurs cycles(s) hydrocarboné(s) ou hétérocycle(s), avec au moins l'un des groupements R^4 , R^5 , R^6 et R^7 représentant un atome d'hydrogène,

à partir d'au moins un composé de formule générale (IIA)



dans laquelle

- Z^1 représente un groupement choisi parmi :

(i) les groupements alkyle, acyle, aryle, aralkyle, alcène ou alcyne, les cycles hydrocarbonés ou les hétérocycles,

(ii) un groupement $-OR^a$ ou $-SR^a$ dans lequel R^a est un groupement choisi parmi :

- un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, ou bien une chaîne polymère ;

- un groupement $-CR^bR^cPO(OR^d)(OR^e)$ dans lequel :

- R^b et R^c représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle, perfluoroalkyle, un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, ou bien encore un groupement $-NO_2$, $-NCO$, $-CN$, ou un groupement choisi parmi les groupements de type $-R^f$, $-SO_3R^f$, $-OR^f$, $-SR^f$, $-NR^fR^g$, $-COOR^f$, $-O_2CR^f$, $-CONR^fR^g$, $-NR^fCOR^g$, dans lesquels R^f et R^g désignent chacun, de façon indépendante, un groupement alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalcényle, cycloalcynyle, aryle, éventuellement condensé à un hétérocycle, alkaryle, arylalkyle, hétéroaryle,

- ou bien R^b et R^c forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont rattachés un groupement $C=O$ ou $C=S$ ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle ; et

- R^d et R^e représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un radical répondant à une des définitions données ci-dessus pour le groupement R^f ;

- ou bien R^d et R^e forment ensemble une chaîne hydrocarbonée comportant de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un groupement choisi parmi $-O-$, $-S-$ et $-NR^h-$; où R^h répond à l'une des définitions données ci-dessus pour le groupement R^f ;

5 (iii) un groupement $-NR^iR^j$, dans lequel :

- R^i et R^j , représentent indépendamment l'un de l'autre un radical choisi parmi un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, ester, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien encore un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle ; ou

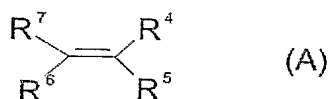
10 - R^i et R^j forment ensemble une chaîne hydrocarbonée, comportant de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un groupement $-O-$, $-S-$, ou $-NR^H-$, où R^H répond à l'une des définitions données ci-dessus pour le groupement R^f ,

15 - R^{2a} représente un groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, en particulier fluor, chlore ou brome, un groupement alkyle, halogénoalkyle, acyle, aryle, arylalkyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupement $-(CH_2)_m-OR^k$, $-CH(OR^k)(OR^l)$, $-(CH_2)_m-SR^k$, $-(CH_2)_m-S(O)R^k$, $-(CH_2)_m-SO_2R^k$, $-(CH_2)_m-SO_2NR^kR^l$, $-(CH_2)_m-SO_3R^k$, $-(CH_2)_m-NO_2$, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-PO(OR^k)(OR^l)$, $(CH_2)_m-SiR^kR^lR^m$, $-(CH_2)_m-COOR^k$, $-(CH_2)_m-NCOR^k$, $-(CH_2)_m-NR^kR^l$, dans lesquels R^k , R^l , R^m et m sont tels que définis ci-dessus et de préférence un atome d'hydrogène,

20 - R^1 et n sont tels que définis ci-dessus,

comprenant au moins les étapes consistant à :

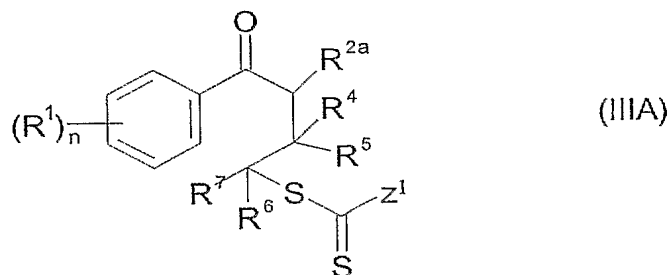
25 a- faire réagir ledit composé de formule générale (IIA) avec au moins une oléfine de formule générale (A)



dans laquelle :

R^4 , R^5 , R^6 et R^7 sont tels que définis ci-dessus, avec au moins l'un des groupements R^4 , R^5 , R^6 ou R^7 représentant un atome d'hydrogène,

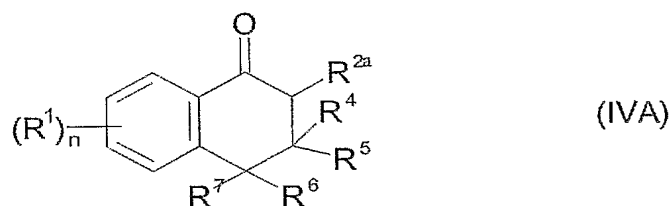
30 pour obtenir au moins un composé de formule générale (IIIA)



dans laquelle :

R^1 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Z^1 et n sont tels que définis ci-dessus,

- 5 b- cycliser par voie radicalaire ledit composé de formule générale (IIIA) pour obtenir au moins un composé tétralone de formule générale (IVA)

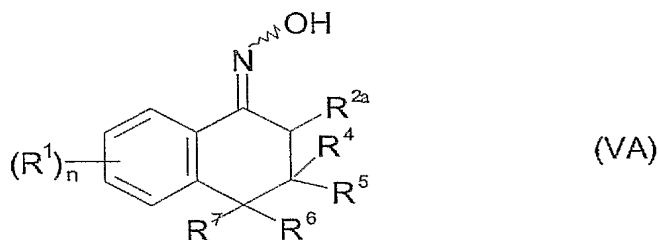


dans laquelle :

R^1 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et n sont tels que définis ci-dessus,

10

- c- transformer ledit composé de formule générale (IVA) en au moins son dérivé oxime de formule générale (VA)



dans laquelle :

- 15 R^1 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et n sont tels que définis ci-dessus,

d- transformer ledit composé de formule générale (VA) par un réarrangement de Beckmann et réduction(s) consécutive(s) en au moins un composé de formule générale (IA), et

- 20 e- récupérer ledit composé de formule générale (IA).

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit composé benzazépine répond à la formule générale (IA) dans laquelle $n = 1$.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le groupement R^1 se situe en position para.

5 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composé benzazépine répond à la formule générale (IA) dans laquelle R^1 représente un atome d'halogène, ou un groupement alcoxy.

10 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel ledit composé benzazépine répond à la formule générale (IA) dans laquelle R^2 et R^3 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel ledit composé benzazépine répond à la formule (IA) dans laquelle R^2 et R^3 représentent chacun un atome d'halogène, et notamment de chlore, de fluor ou de brome.

15 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que dans le composé de formule (IIA) Z^1 représente $-OR^a$, et en particulier R^a représente un groupement alkyle en C_1 à C_{12} .

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'oléfine de formule générale (A) est disubstituée, et notamment cyclique ou disubstituée terminale.

20 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'oléfine de formule générale (A) est monosubstituée, et notamment R^4 , R^5 et R^6 représentent chacun un atome d'hydrogène.

25 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le ou les substituant(s) de ladite oléfine de formule générale (A) est (sont) choisi(s) parmi les groupements -Oacyles et les groupements de type $-(CH_2)_pCN$ avec p représentant un nombre entier variant de 1 à 10.

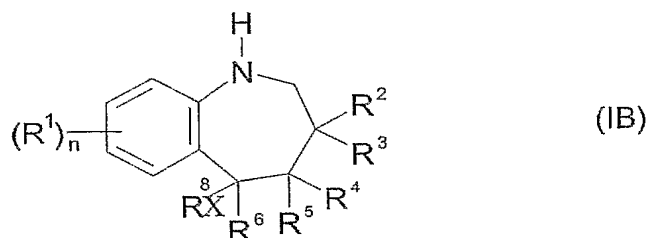
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'oléfine de formule (A) est choisie parmi :

- le pivalate de vinyle, et
- 30 - le cyanure d'allyle.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que l'étape a est effectuée en présence d'une quantité efficace d'au moins un initiateur radicalaire, notamment le peroxyde de dilauroyle (DLP).

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que l'étape b est effectuée en milieu acide, notamment en présence d'acide camphorsulfonique.

14. Procédé de préparation d'au moins un composé de formule générale (IB)

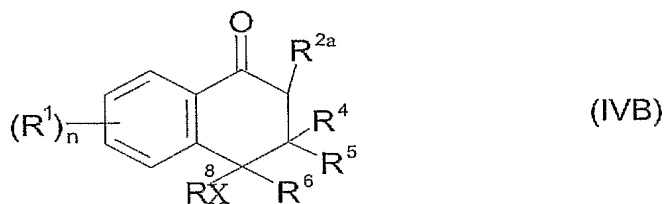


dans laquelle :

10 R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 et n sont tels que définis en revendication 1 à 6,

X représente $O, NR^9, S, S(O), SO_2, SO_2NR^9$, et R^8 et R^9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, alkaryle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, le cas échéant substitué(e),

15 ou bien R^8 et R^9 forment ensemble avec l'atome auquel ils sont rattachés un hétérocycle à partir d'au moins un composé de formule générale (IVB)



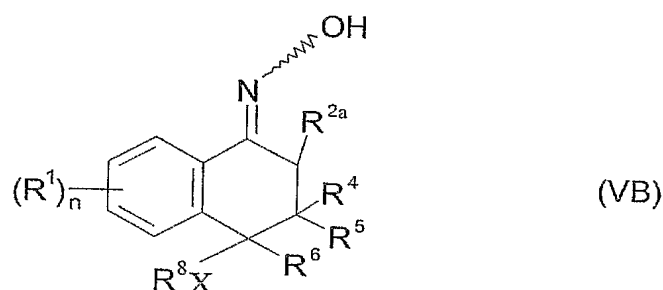
dans laquelle :

$R^1, R^4, R^5, R^6, R^8, X$ et n sont tels que définis ci-dessus, et

20 R^{2a} est tel que défini en revendication 1

comprenant au moins les étapes consistant à :

a'- transformer ledit composé de formule générale (IVB) en au moins son dérivé oxime de formule générale (VB)



dans laquelle :

R^1 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , X et n sont tels que définis ci-dessus.

- 5 b'- transformer ledit composé de formule générale (VB) par réarrangement de Beckmann et réduction(s) consécutive(s) en au moins ledit composé de formule générale (IB), et
- c'- récupérer ledit composé de formule générale (IB).

10 15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que l'étape de préparation du dérivé oxime de formule (VA) ou (VB) comprend la mise en présence dudit composé de formule générale (IVA) ou (IVB) avec une quantité efficace de nitrométhane ou d'hydroxylamine.

15 16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'elle comprend en outre une étape de récupération du produit de formule (VA) ou (VB), notamment par recristallisation.

 17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que la transformation des composés (VA) ou (VB) par réarrangement de Beckmann est effectué en présence d'une quantité efficace de PCl_5 .

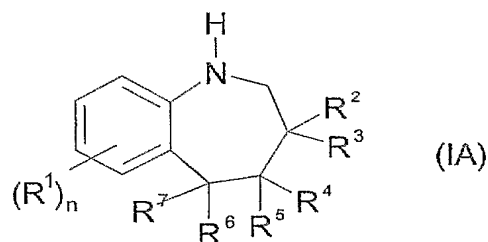
20 18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que le PCl_5 est utilisé en excès molaire par rapport aux composés de formules (VA) ou (VB).

 19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que le produit issu du réarrangement de Beckmann est réduit par une quantité efficace d'au moins un réducteur métallique, notamment du zinc.

25 20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que le produit de la réduction obtenu est traité par une quantité efficace réducteur, notamment de BH_3 , et en particulier de $BH_3.THF$.

21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que le produit issu du réarrangement de Beckmann est traité par une quantité efficace de NaBH_4 .

22. Composé de formule générale (IA)



dans laquelle :

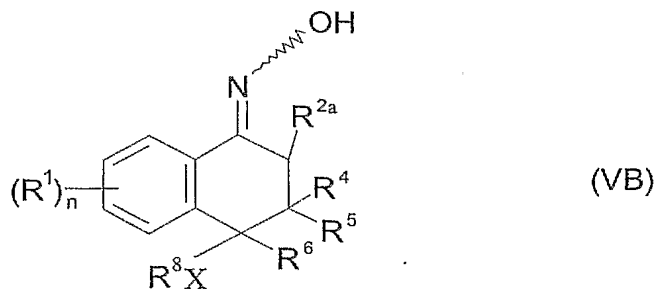
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et n sont tels que définis en revendications 1 à 6.

23. Composé selon la revendication 22, dans lequel R^7 représente $-\text{XR}^8$, XR^8 étant tel que défini en revendication 14.

24. Composé selon la revendication 22 ou 23, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- le 2,2-diméthyl-propionate de 7-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle,
- le 2,2-diméthyl-propionate de 7-fluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle,
- le 2,2-diméthyl-propionate de 7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo-azépin-5-yle,
- le (7-fluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yl)-acétonitrile, et
- le 2,2-diméthyl-propionate de 3,3,7-trichloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]-azépin-5-yle, et
- leurs dérivés.

25. Composé de formule générale (VB)



dans laquelle :

R^1 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 et n sont tels que définis en revendications 1 à 6, et XR^8 est tel que défini en revendication 14.

26. Composé selon la revendication 25, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

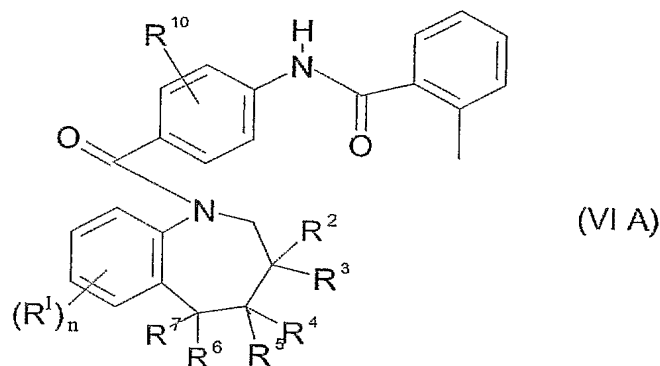
- le 2,2-diméthyl propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalen-1-yle,

5 - le 2,2 diméthyl propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-fluoro-1,2,3,4-tétrahydronaphtalen-1-yle, et

- le 2,2 diméthyl propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalen-1-yle, et

- leurs dérivés.

10 27. Procédé de préparation de benzazépine de formule générale (VIA) :



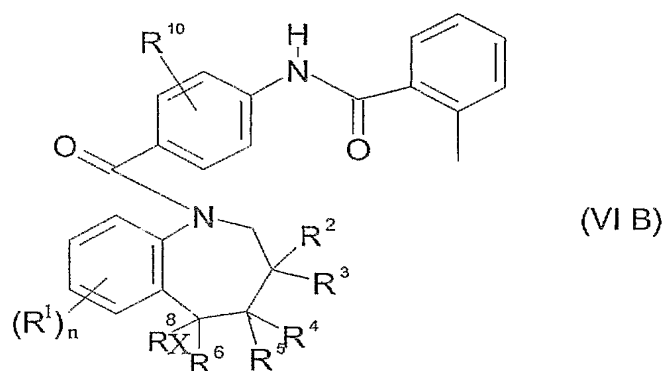
dans laquelle :

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et n sont tels que définis en revendication 22 ou 23, et

15 R^{10} représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, acyle, et notamment un groupement méthyle,

comprenant au moins la transformation d'un composé de formule générale (IIA) en un composé de formule (IA) selon le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21.

28. Procédé de préparation de benzazépine de formule générale (VIB) :



dans laquelle :

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, XR^8$ et n sont tels que définis en revendication 22 ou 23, et

R^{10} représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, acyle, et notamment un

5 groupement méthyle,

comprenant au moins la transformation d'un composé de formule générale (IVB) en un composé de formule (IB) selon le procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 21.

1/1

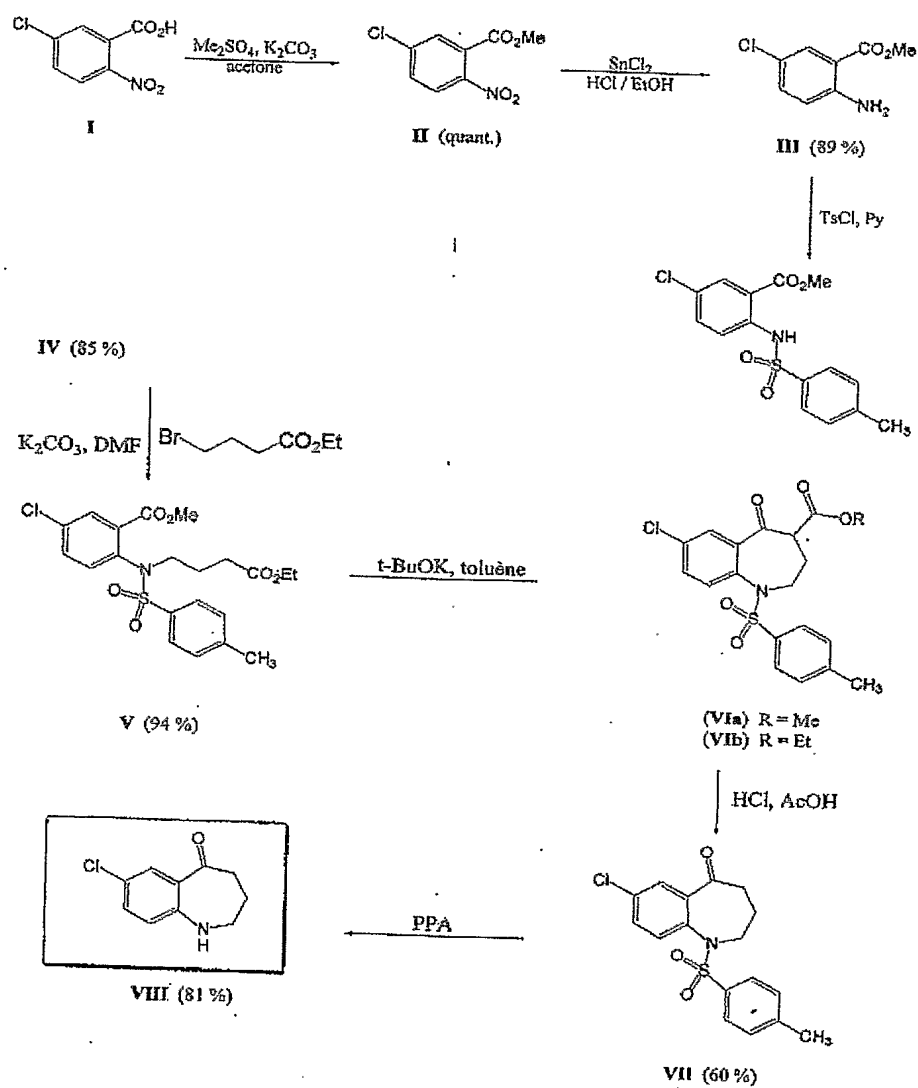


Figure unique



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Désignation de l'inventeur

Vos références pour ce dossier	PR76016/S119/CR/WR/s
N°D'ENREGISTREMENT NATIONAL	
TITRE DE L'INVENTION	
	Procédé utile pour la préparation de benzazépines et dérivés de celles-ci.
LE(S) DEMANDEUR(S) OU LE(S) MANDATAIRE(S):	
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S):	
Inventeur 1	
Nom	ZARD
Prénoms	Samir
Rue	6, Impasse des 4 Vents
Code postal et ville	91190 GIF-SUR-YVETTE
Société d'appartenance	
Inventeur 2	
Nom	CORDERO VARGAS
Prénoms	Alejandro
Rue	5 rue Bezout
Code postal et ville	75014 PARIS
Société d'appartenance	
Inventeur 3	
Nom	SIRE
Prénoms	Béatrice
Rue	2 rue du 11 novembre, Bâtiment B
Code postal et ville	91120 PALAISEAU
Société d'appartenance	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Signé par

Signataire: FR, Cabinet Nony et Autre, F.Tanty

Emetteur du certificat: DE, D-Trust GmbH, D-Trust for EPO 2.0

Fonction

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (Demandeur 1)



PCT/FR05/050110

